Aus der chirurgischen Klinik des St. Claraspitals, Basel

Prof. Dr. med. F. MERKE

Transplantation von Epithelkörperchen-Adenomen bei parathyreopriver Tetanie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

TSCHENG-SUI FENG

von Chekiang, China

Riehen 1949

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. F. MERKE

Tag der Promotion: 3. März 1949

Gewidmet

meinen lieben Eltern

INHALT

Allgemeine Vorbemerkungen über die E. K. 5
Beziehungen der E. K. zu Calcium- und Phosphorstoffwechsel 5
E. K.-Hormon 5
Beziehungen der E. K. zu verschiedenen andern Organen 5
E. K. und Vitamin-D 6
Entstehung der postoperativen Tetanie 7
Prophylaxe der postoperativen Tetanie 8
Medikamentöse Behandlungen der parathyreopriven Tetanie (Ca., Parathormon, Vit.-D, A. T. 10 etc.) 9
Transplantationen 13
Allgemeines über die Transplantationen 13
Schilddrüsentransplantationen bei parathyreopriver Tetanie 16
Knochentransplantationen und Sympathicus-Exstirpation bei parathyreopriver Tetanie 17
E. K.-Transplantationen bei parathyreopriver Tetanie 18
Transplantation von E. K.-Adenomen bei parathyreopriver Tetanie 25
Epikrise und Zusammenfassung 34
Literatur 38

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Allgemeine Vorbemerkungen über die Epithelkörperchen

Beziehungen der E. K. zu Calcium- und Phosphorstoffwechsel

Die physiologische Funktion der E. K. dürfte vor allem in der Regulierung des Calciumstoffwechsels liegen. Daß der Calciumstoffwechsel für den tetanischen Anfall eine imminente Rolle spielt, zeigt die Tatsache, daß einerseits bei Hunden schon ganz kurze Zeit nach der Exstirpation der Kalkgehalt des Blutes sinkt und daß andererseits Injektion von Kalksalzen die Symptome weitgehend bessern können. Die E. K. haben somit die Aufgabe, die Assimilation des Kalkes in unserem Körper zu regulieren. Durch die E. K. wird aber neben dem Calciumstoffwechsel auch derjenige des Phosphors in dem Sinne beeinflußt, daß bei der Hypofunktion der Drüsen ein Ansteigen der Phosphationen (anorganische Phosphorsäure) im Serum festgestellt wird.

E. K.-Hormon

Collip (1924) ist es gelungen, durch Säurehydrolyse ein hochwirksames, hormonhaltiges E. K.-Extrakt, Parathormon genannt, herzustellen, welches nach s. c.- und i. m.-Verabfolgung den Kalkgehalt des Blutes erheblich steigert und den Gehalt an anorganischem Phosphat vermindert und gleichzeitig die klinischen Tetaniesymptome sehr rasch beseitigt.

Beziehungen der E. K. zu verschiedenen anderen Organen

Die E. K. haben einen Gegenspieler im Thymus und zudem noch im lymphatischen Gewebe und insbesondere auch in der Milz. Es bleibt nämlich die Tetanie nach Exstirpation der Thymusdrüse aus, und noch sicherer, wenn zugleich mit ihr auch die Halslymphknoten entfernt werden [*Abderhalden* (1948)].

Die auffallende Tatsache, daß sowohl Adrenalin wie Insulin bei relativ insuffizienten parathyreopriven Hunden eine Tetanie auslösen, ist durch den Zusammenhang mit dem Kohlehydratstoffwechsel leicht verständlich. Das Adrenalin kann durch Förderung des Glykogenabbaues, das Insulin durch Beeinflussung des Glykogenaufbaues, in den Mechanismus der Ca-Hexose-Phosphorsäurezufuhr zum Knochen eingreifen. Die Ca-Bindung kann damit so gefördert werden, daß es zu einem Sinken des Ca-

Spiegels und zur Auslösung der Tetanie kommt. Eine direkte Korrelation mit dem Pankreas und Nebennierenmark braucht aber deshalb nicht angenommen zu werden.

Auch die Keimdrüsen stehen mit der E. K.-Funktion in Zusammenhang. Schon die Tatsache, daß letztere vor der Pubertät am lebhaftesten und im Senium weniger Hormon bilden, läßt einen Zusammenhang vermuten. In der Gravidität besteht eine Hyperplasie der E. K. entsprechend dem vermehrten Knochenaufbau im Fötus.

Die Hormonbildung der E. K. kann außer durch den direkten Blutreiz infolge Änderung des Ca-Spiegels sicher auch auf nervösem sowie auf hormonalem Weg reguliert werden. Auf eine nervöse Regulation lassen die histologisch nachgewiesenen und bis an die Drüsenzellen reichenden autonomen Nervenfasern schließen. Nach Parathyreoidektomie bei vorangegangener Durchschneidung der Nn. vagi auf der Höhe des Diaphragmas hat man nur eine schwache Tetanie beobachtet [*Roby* (1940)]. Eine hormonale Regulierung geht vom Hypophysenvorderlappen aus, wo ein parathyreotropes Hormon gebildet wird. Gestützt auf klinische Erfahrungen hat *Hertz* (1934) gezeigt, daß bei basophilen Adenomen des Hypophysenvorderlappens auffällig oft Adenome bzw. Hyperplasie der E. K. beobachtet werden. Er fand ferner im Harn solcher Patienten das Vorhandensein einer Substanz, die bei Kaninchen ebenfalls Hyperplasie der E. K. verursacht. Aus dem Extrakt des HVL des Rindes gewann er eine Substanz, die Mitosen und Vakuolenbildungen in den E. K.-Zellen provozierte, was als Ausdruck einer Hormonbildung gedeutet wurde. Von *Anselmino* (1934) ist ein „parathyreotroper", d. h. die E. K. vergrößernder und den Blutkalkspiegel erhöhender Stoff aus dem HVL isoliert worden. Umgekehrt bewirkt die Exstirpation der Hypophyse eine Atrophie der E. K. *(Smith, Houssay, Baker).*

E. K. und Vitamin-D

Ein wichtiger Zusammenhang der E. K. besteht noch mit dem Vitamin-D, das die normale Mineralisierung des Skelettes gewährleistet. Vitamin-D, in physiologischen Dosen, ermöglicht die Aufnahme von Kalk und Phosphor im Knochen. Bei der Tetanie bewirkt es eine Serumkalkerhöhung. Bei Vitamin-D erfolgt diese durch eine bessere Ausnutzung des in Nahrung angebotenen Calciums. Im Gegensatz dazu reguliert das E. K.-Hormon die Calcium- bzw. Phosphorausscheidung auf Kosten der Knochen. *Demole* und *Christ* wiesen aber darauf hin, daß das Vitamin-D

in sehr großen Dosen auch eine dem Nebenschilddrüsenhormon ähnliche Wirkung entfaltet. Mangel an Vitamin-D bewirkt eine Gewicht- und Volumenzunahme der E. K., reiches Vitamin-D-Angebot hingegen eine Verkleinerung dieser Drüsen. *Erdheim* hat besonders auf Hypertrophie der E. K. bei Rachitis hingewiesen. Ferner haben viele Untersuchungen erwiesen, daß das Vitamin-D bei der Behandlung der Rachitis nicht durch E. K.-Hormon ersetzt werden kann.

Entstehung der postoperativen Tetanie:

Die Folgen der E. K.-Exstirpation, beziehungsweise der Entfernung des ganzen Schilddrüsenapparates sind je nach der Spezies und dem Alter der Versuchstiere verschiedene. Gewöhnlich sind die Erscheinungen nach der Parathyreoidektomie sehr stürmisch. Man faßt sie unter dem Begriff der „Tetanie" (Tetania parathyreopriva) zusammen. Neben der typischen mit eigenartigen Muskelkrämpfen sich manifestierenden akuten Tetanie kommen auch andere akute Formen vor, die von Lähmungserscheinungen begleitet sind. Zuweilen sieht man abortive Formen, sowie solche, die sich nur in einer Übererregbarkeit der Nerven dokumentieren, die sog. latente Tetanie. Endlich die chronische Tetanie, welche sich bei manchen Tieren in verschiedenartigen, trophischen Störungen manifestiert.

Eine operative, zur Tetanie führende Schädigung der E. K. kommt bekanntlich dadurch zustande, daß bei der Operation eines Kropfes so viel E. K.-Gewebe mit dem resezierten Schilddrüsengewebe entfernt wird, daß der zurückgebliebene E. K.-Rest nicht mehr genügt, um seine normale Funktion aufrecht zu halten. Das Gleiche kann eintreten, wenn die E. K. zwar zurückgelassen, aber zu sehr gequetscht oder von ihren anatomischen Verbindungen, vor allem von den sie ernährenden Blutgefäßen gelöst werden, so daß sie der Nekrose anheimfallen. Endlich können Störungen der Wundheilung (Nachblutung, Eiterung, ungünstige Narbenbildung) noch nachträglich zum Schwund von E. K.- Gewebe und dadurch zur Tetanie führen. Die Gefahr der Tetanie nach einer Recidivoperation ist deswegen noch größer, denn die E. K. können bei der ersten Operation zum Teil in Wegfall gekommen sein oder sie können durch Kapselnaht der Drüsenreste oder auch durch die Entwicklung von Recidivknoten in der hinteren Kapselwand nach vorn, also an ganz atypische Stelle verlagert worden sein *(Merke)*.

Prophylaxe der postoperativen Tetanie:

Die wichtigste Maßnahme gegen eine Krankheit ist zweifellos die Prophylaxe. Diese Grundregel spielt in der Bekämpfung der Tetanie eine außerordentliche Rolle. Früher war die postoperative Tetanie nach Kropfoperation ziemlich häufig. *Krecke* hatte unter 385 Kropfoperationen 13 Tetanie- und ein Todesfall, *Capelle* bei 1600 Strumaoperationen 32 Tetaniefälle, *Lebsche* bei 670 Strumen 18 Tetaniefälle, *Grasmann* bei mehr als 1800 beiderseitigen Exzisionsresektionen nur 2 Fälle von postoperativer Tetanie. Die Differenz der verschiedenen Statistiken konnte, da man damals ziemlich gleichartiges Krankenmaterial gehabt hat, kaum auf geographischen, meteorologischen, endogenen oder exogenen Faktoren beruhen, sondern nur auf der verschiedenen Häufigkeit operativer Schädigung der E. K., also auf der verschiedenen Operationstechnik. Auf Grund der Entwicklungsgeschichte und der topographisch-anatomischen Beobachtungen weiß man, daß die Lage der oberen E. K. ziemlich konstant ist, während die jeweilige Lage der unteren E. K. sehr variabel ist. Die Annahme, nach der bei besonderer Achtung auf die oberen E. K. die postoperative Tetanie seltener werden muß, wird bestätigt durch die folgende Statistik. *Krecke* berichtete, daß er eine Abnahme der postoperativen Tetanie nicht feststellen könne (bei 462 Operationen 9 Tetanie), er bemerkte, daß er auf die oberen E. K. nicht besonders geachtet habe. *Lebsche* dagegen in einer Statistik aus der Chirurgischen Klinik München, daß, seitdem man den oberen E. K. mehr Aufmerksamkeit schenkt, der Prozentsatz der postoperativen Tetanie von 8% auf ca. 3% gefallen sei. *Scheicher* bestätigte, daß der Rückgang der postoperativen Tetanie von 1,47% auf 0,37% auf das Konto des besseren Schutzes der oberen E. K. zurückzuführen ist. *Grasmann* hatte bei 2600 beiderseitigen Exzisionsresektionen nur 3 Tetaniefälle, als er die größte Achtung auf die Schonung der oberen E. K. gab.

Als sicherste Maßnahme gegen eine Schädigung der oberen E. K. hat sich die Erhaltung des hinteren Astes der Art. thyr. sup. bewährt. In dem Augenblick, in dem man den Stamm der Superior ligiert und durchtrennt, läuft man trotz aller Achtsamkeit größte Gefahr, mit der Luxation und Resektion des oberen Poles der Schilddrüse zu weit zu gehen und damit die oberen E. K. zu verletzen. Man soll stets die ganze Hinterwand des oberen Poles mindestens in einer Dicke von einigen Millimetern erhalten *(Grasmann)*. Die Art. thyr. inf. unterbindet man entweder entfernt vom Kapselrand, extracapsulär an ihrem

Stamm oder ihre einzelnen Äste nach ihrem Eintritt in das Kropfgewebe in diesem selbst. Durch beide Maßnahmen soll eine Unterbrechung der Gefäßversorgungen mit der Art. parathyroidea vermieden und dadurch eine genügende Gefäßversorgung der E. K. gewährleistet werden. Bei den Recidivoperationen soll der Operateur besonders die Möglichkeit einer Verlagerung der noch vorhandenen E. K. berücksichtigen, um eine weitere Schädigung oder Entfernung der noch funktionstüchtigen E. K. zu vermeiden *(Merke)*. Gleichzeitig ist eine Bestimmung des Blut-Ca-Gehaltes vor der Recidivoperation unbedingt nötig, um eine eventuelle latente Tetanie zu erkennen, und dann die Recidivoperation nur unter ganz strenger Indikation und ganz besonderer Vorsicht (keine Resektion sondern nur Enukleation!) vorzunehmen.

Medikamentöse Behandlungen der postoperativen Tetanie

(Ca, Parathormon, Vit.-D, A. T. 10 etc.)

Während man früher zur Bekämpfung der postoperativen Tetanie auf eine mehr oder weniger symptomatische Behandlung angewiesen war, steht heute eine Reihe spezifischer Behandlungsmethoden zur Verfügung. Aber keine dieser Methoden kann nach vielen Erfahrungen als voll befriedigend bezeichnet werden. Bevor der Zusammenhang zwischen Tetanie und E. K. geklärt war, versuchte man Tetanie durch Schilddrüsenmedikation zu beeinflussen. Geringfügige Besserungen können auf einer durch intensive Schilddrüsenzufuhr bedingten Ca-Mobilisierung beruhen.

Da eine Hypocalcämie bei der postoperativen Tetanie stets vorliegt, ist die Calciumverabreichung von großer Bedeutung. Die erhöhte Übererregbarkeit soll nach Calciumzufuhr verringert werden. Bei jeder Kalkbehandlung muß berücksichtigt werden, daß das Präparat peroral in sehr großen Dosen und dauernd zugeführt werden muß, da seine Wirkung nur sehr gering und flüchtig ist. Da die Resorption von Calcium aber nur dann gesichert ist, wenn es im Darm nicht zu unlöslichen Verbindungen wird, so genügt es nicht, nur die Ca-Menge der Nahrung zu erhöhen, sondern man hat auch auf deren sonstige Zusammensetzung zu achten. Man gibt ein gut wasserlösliches Calcium ($CaCl_2$) oder das besser erträgliche *Calciumglukonat*.

Das Verhältnis von Calcium zu Phosphat soll in der Nahrung höchstens 2:1 betragen, sonst wird im Wasser unlösliches Calciumphosphat gebildet, das nicht resorbiert wird. Auf eine andere Gefahr, das Phytin, das in braunem Brot reichlich vorhanden ist und mit Calcium ein unlösliches Calciumphytat bildet, wurde von *Mac Cance* und *Widonson* hingewiesen.

Da die Tetanie manchmal von einer Subazidität begleitet ist, wird zur bessern Resorption der Calciumsalze Pepsinsäure zweckmäßig zugegeben.

Da die rasche Steigerung des Calciumspiegels nach der Calcium-Einspritzung nur eine kurze Dauer zeigt, muß die i. v.-Calciumtherapie von übrigen Maßnahmen weitgehend unterstützt werden. Man muß aber noch daran denken, daß es dem parathyreopriven Organismus nicht an Calcium, sondern an seiner Fixationsfähigkeit fehlt.

Wie $CaCl_2$ wird Salmiak (NH_4Cl) zur Kupierung tetanischer Anfälle verabfolgt. Die Salmiakbehandlung ist im Grunde nur eine indirekte Calciumtherapie. Bekanntlich wird durch NH_4Cl die Alkalireserve herabgesetzt, was eine Erhöhung des Ca-Ionengehaltes zur Folge hat. Die Verabfolgung von Salmiak kann infolgedessen die Calciumtherapie unterstützen. Länger dauernde Überdosierung von NH_4Cl führt nicht nur zu Nierenschädigungen, sondern interessanterweise auch zu ähnlichen Vergiftungserscheinungen wie Überdosierung von Calcium und E. K.-Hormon, woraus auch hervorzugehen scheint, daß die Wirkungsweise dieser 3 Substanzen ähnlich ist, nämlich in der Erhöhung des Ca-Ionen-Gehaltes besteht.

Der Effekt der Parathormoninjektionen ist nur ein sehr kurzer und es hat sich gezeigt, daß bei langdauernder Parathormonbehandlung sich nach einiger Zeit eine Art Immunität entwickeln kann. Beim tetanischen Menschen sind 75 Einheiten nötig, um das Serum-Ca von 4,5 auf 7,0 mg% zu erhöhen. Bei normalen sind dagegen 500 Einheiten nötig, um es von 10 auf 12 mg% zu bringen. Die Wirkung kommt besser zustande, wenn man kleine Dosen wiederholt, etwa 2 mal täglich, gibt. Wenn dabei die erwähnte Immunität auftritt, müssen die Dosen dauernd erhöht werden. Das Parathormon heilt die Tetanie nicht, wirkt aber als ein Hormonersatz mit vorübergehendem Effekt, ungefähr wie Insulin bei Diabetes. Die Behandlung mit Parathormon scheitert zunächst in der Regel an der Schwierigkeit der Beschaffung des Präparates und an dem Preis, und ist nun durch die Entdeckung von Abkömmlingen des Vitamin-D, die es vollständig vertreten können, überflüssig geworden.

Parathyreoideatabletten haben nur geringe oder gar keine Wirkung auf die Symptome und nur eine geringe Erhöhung des Calciumgehaltes zur Folge, was mit *Collips* Erfahrung übereinstimmen, daß das Parathormon von Pepsin und Trypsin zerstört wird. *György* ist es gelungen, mit den üblichen antirachitischen Verfahren auch die Säuglingstetanie zu heilen, so ist nun der Gedanke nahegelegen, die antirachitische Behandlung auch bei der parathyreopriven Tetanie zu versuchen.

Sjöström teilt bei seinen Beobachtungen an 5 Fällen mit, daß er sowohl mit Parathormon als auch mit Vigantol nur vorübergehenden Erfolg gehabt habe. *Demole* und *Christ* gelang es, bei parathyreoidektomierten Hunden durch *bestrahltes Ergosterin* den Calciumspiegel bis zur Norm und langdauernd darüber hinaus zu steigern und interessanterweise auch nun durch Verabfolgung des Mittels vor der Operation sogar den Ausbruch der Tetanie zu verhindern. *Stern* erzielte durch 3—4 mg Vigantol pro Tag in 6 Wochen völlige Symptomfreiheit einer postoperativen Tetanie. *Elmer-Schleps* dagegen glaubten in einem Falle nach Vigantol toxische Erscheinung auftreten zu sehen, noch ehe es zur Heilung kam, in einem zweiten Fall Ansteigen des Serumcalciumspiegels von 6,2 auf 8,1 mg%. *Merke* beobachtete in verschiedenen Fällen von postoperativer Tetanie einen günstigen Einfluß von Vigantolverabfolgung in großen Dosen und berichtete (1934) über einen ganz schweren postoperativen Tetaniefall, bei dem es durch große Dosen von Vigantol (bis 90 Tropfen täglich) gelang, nicht nur alle tetanischen Symptome zu beseitigen, sondern auch den Calciumspiegel zu heben. Die Wirkung des Vigantols beruht wahrscheinlich auf „Verunreinigungen" desselben, d. h. dem Vorhandensein von den Kalkspiegel erhöhenden Ergosterinen. Die nach Vigantol und Parathormon beobachteten Nierenschädigungen brauchen nicht immer als Wirkung dieser beiden Mittel angesprochen zu werden, da schon Tetanie allein Nierenschädigungen verursachen kann *(Guleke* und *Blum)*.

Keine der bisher erwähnten Behandlungsmethoden bei der postoperativen Tetanie hat auch nur eine annähernd so sichere und dauernde Wirkung wie das A. T. 10. *Holtz* hat vor 15 Jahren (1933) festgestellt, daß ein bestimmter Heilungsanteil in den Bestrahlungsprodukten des Ergosterins den Calciumgehalt des Blutes auch bei sehr beträchtlicher Senkung wieder zu normaler Höhe oder darüber hinaus zu steigern vermag. Dieser Wirkungsanteil ist unabhängig von der antirachitischen Komponente. Es gelang, Präparate zu gewinnen, die kein Vitamin-D enthalten,

aber in hohem Grad den Kalkhaushalt zu beeinflussen vermögen. Der geschilderte Wirkungsfactor (Calcinosefactor) ist in konzentrierter Lösung unter dem Namen A.T.10 bekannt. A.T.10 wird per os verabfolgt. Jeder praktische Arzt kann bequem eine A.T.10-Behandlung durchführen. Voraussetzung ist nur, daß er regelmäßig zuverlässige Kalkanalysen machen läßt und die Behandlung nicht mit zu hohen Dosen durchführt. Denn bei hoher Dosierung stellt das Mittel ein starkes Gift dar. Da nach vielen Erfahrungen die einzelnen Kranken verschieden auf A.T.10 reagieren, muß man, um Kumulationen und Vergiftungserscheinungen zu vermeiden, vorsichtig dosieren. Unter fortlaufender Bestimmung des Kalkgehaltes im Blut ist es dann einfach, die richtige Dosierung für den betreffenden Kranken zu finden. Diese sollte so sein, daß der Calciumgehalt im Serum möglichst 10 mg% nicht übersteigt.

In der Regel bessert sich das schlechte Allgemeinbefinden unter Behandlung mit A.T.10 auch in Fällen, bei denen seit Jahren kein normaler Kalkspiegel mehr zu erzielen war, wenige Tage nach der Verabfolgung bis zur völligen Beschwerdefreiheit. Die tetanischen Anfälle schwinden und haben sich bei manchen Kranken während der nun mehrjährigen Behandlung nie wieder eingestellt *(Rieder u. a.)*. Parallel mit dem Schwinden der klinischen Symptome steigt der Calciumgehalt im Serum zur Norm an und die elektrische Erregbarkeit wird ebenfalls wieder nomal. Das durch Hypocalcämie verlängerte ST-Intervall des E.K.G. verkürzt sich. Selbst beginnende tetanische Katarakt soll unter Behandlung verschwinden. Schädigungen der Kranken durch A.T.10 wurden bei Beobachtung der Dosierungsvorschriften und dauernder Kontrolle des Serumkalkgehaltes nur sehr selten beobachtet.

Die praktische Durchführungsschrifte der Behandlung mit A.T.10 würde sich folgendermaßen gestalten: zunächst muß der Kalkgehalt des Serums bestimmt werden. Je nach der Höhe des Serumkalkspiegels beginnt man zunächst mit 3—6 ccm A.T.10 wöchentlich. In der ersten Zeit empfiehlt es sich, jede Woche den Serumkalkspiegel bestimmen zu lassen. Hat er die Norm (10—11 mg%) erreicht und bleibt konstant, so können die A.T.10-Gaben verkleinert werden. Dann sind auch die Serumanalysen nicht mehr wöchentlich erforderlich. Es genügt dann, sie im Monate einmal, später alle 2—4 Monate durchführen zu lassen. Eine stark vermehrte Kalkausscheidung im Harn setzt bei A.T.10-Behandlung nach dem Anstieg des Blutkalkes schnell ein. Um einer Calciumverarmung des Skelettes

infolge der vermehrten Kalkausscheidung im Harn vorzubeugen, muß eine genügende Calciumzufuhr während A. T. 10-Behandlung gleichzeitig ausgeführt werden. Die Behandlung mit A. T. 10 kann in 84% der Tetaniefälle zu einer „an Heilung grenzenden Besserung" führen [*Fünfgeld* (1943)]. Da das A. T. 10 erst 1—3 Tage nach der Verabfolgung wirkt, so müssen bis zu diesem Zeitpunkt akute Tetanieanfälle in der üblichen Weise durch i. v. Kalkgaben beseitigt wirden.

Kommt es zu einer Regeneration geschädigter E. K. oder Hyperplasie zurückgebliebener E. K., so kann natürlich die A. T. 10-Medikation abgebaut, evtl. sogar ganz abgebrochen werden.

Transplantationen

Allgemeines über die Transplantationen

Auf Grund der Mitteilungen von *Reverdin* und *Kocher,* die den Zusammenhang des Myxödems mit jener so weit verbreiteten Folgeerscheinung einer Unterfunktion oder eines Funktionsmangels der Schilddrüse nachwiesen, führte nun *Schiff* (1884) Schilddrüsentransplantationsversuche an Tieren aus. Hier wurde ein großes allgemeines Interesse geweckt, und so kommt dieses Transplantationsproblem bis heute nicht zur Ruhe. So leicht und einfach aber wie der Gedanke und die Ausführung war der Erfolg nicht. Denn der weitaus größere Teil der Versuche mißlang stets vollkommen.

Man suchte den Grund dafür zunächst in der Wahl des *Implantationsortes.* Anfangs wurden die exstirpierten Organe einfach in die Bauchhöhle *(Schiff)* versenkt. Die Versuche verliefen besonders ungünstig, wenn man kleinere Stücke in die Bauchhöhle verpflanzte, denn diese wurden bei Bewegungen des Körpers und durch die Peristaltik der Därme besonders leicht in der ganzen Bauchhöhle hin und her geschoben, so daß sie gar nicht die nötige Zeit und Ruhe zur Anheilung finden konnten. Kommt das Transplantat dann doch irgendwo zum Festliegen, so ist es vielfach zu spät, da das Gewebe dann nicht mehr die nötige Lebenskraft und Erneuerungsfähigkeit besitzt, um eine Einheilung noch möglich zu machen.

Das Annähen in der Bauchhöhle brachte bessere Resultate, ließ aber doch viel zu wünschen übrig, besonders wenn homoio- oder heteroplastisch verpflanzt wurde. Wie es bekannt ist, daß das Peritoneum eine erhebliche Widerstandsfähigkeit und abwehrende Kraft gegenüber Eindringlingen jeglicher Art besitzt. Da vor allem ein körperfremdes Gewebe in der freien Bauchhöhle zunächst unter allen Umständen ein feindliches Element darstellt, werden gegen dieses Schutzstoffe des Körpers dort in reichem Maße in Bewegung gesetzt.

Kann eine solche Wirkung nicht aufgehoben werden, so muß das Transplantat zugrunde gehen.

v. Eiselsberg setzte dann die Transplantate zwischen Bauchfell und Bauchdeckenmuskulatur ein und kam damit nach anfänglichen Mißerfolgen zu schönen Ergebnissen. Denn hierbei wurde die Möglichkeit einer Absonderung fremdkörperfeindlichen Sekretes erheblich vermindert und doch gleichzeitig die reiche Blutversorgung des Peritoneums ausgenützt. Und außerdem wurde damit die Verpflanzung zu großer Stücke verhindert und so auch in dieser Beziehung ein leichteres Einheilen möglich gemacht. *Erdheim* fand nun später, daß auch diese Lage zum Peritoneum nicht ganz günstig sei. Denn bei seinen E. K.-Transplantationen haben die peritonealwärts gelegenen Stücke stets am meisten gelitten. Es traten dann auch bei einem solchen Vorgehen sehr reichlich Mißerfolge ein.

Carraro (1909) bezeichnet das subcutane Bindegewebe am geeignetsten, weil diese Stelle gewebschemisch am indifferentesten ist. *Payer* empfahl die Metaphyse und Diaphyse der Röhrenknochen, vor allem das Schienbein, während andere das Netz, die Milz, die Nieren, die Leber, Hoden und Blutbahn als Bett für die Organgewebe vorschlugen.

Die Erfolge waren sehr verschieden und die Meinung über den Wert und Unwert durchaus geteilt. Man kann freilich auf Grund der Ergebnisse nicht ohne weiteres über die Brauchbarkeit eines Gewebes in dieser Beziehung entscheiden, denn es spielen noch *andere Momente* eine große Rolle, die man teilweise gar nicht real erfassen kann *(Lexer)*. Es scheint sehr wesentlich zu sein, daß die Transplantate in biochemisch möglichst indifferentes Gewebe zu liegen kommen, damit keine Nebenprozesse sich abspielen könnten. Ein biochemisch relativ indifferentes Gewebe ist zweifellos das Unterhautzellgewebe.

Auch *die Art,* wie das Transplantat verpflanzt werden könnte, um möglichst günstige Einheilungsbedingungen zu gewähren, ist sehr verschiedentlich geübt und abgeändert worden. Stets blieb nur eine periphere Schicht erhalten, da nur hier zeitig genug der Anschluß an die aus der Umgebung vorsprossenden Gefäße stattfand und vorher der Stoffwechsel einigermaßen durch Endosmose aufrecht erhalten werden konnte. Man verzichtete daher bald auf die Verwendung allzu großer Stücke, da diese eine im Verhältnis zu ihrem Volumen bedeutend geringere Oberfläche besitzen als die kleineren; das dort erhalten bleibende Gewebe ist als ein verhältnismäßig geringeres und die bindegewebige Organisation des der Nekrose verfallenden zentralen Teiles geht viel langsamer und schwerer vor sich. Um nun die Oberfläche über dieses normale Verhältnis hinaus noch weiter zu vergrößern, machte *Enderlen* in das Transplantat einige tiefe Schnitte. Bei der Verwendung flächenhaft geschnittenen Gewebes ist die Gefahr der zentralen Nekrose geringer. Andererseits verursacht aber das Schaffen großer Wundflächen auch Zerstörung von viel

Zellsubstanz, so daß auch hier den Vorteilen manche Nachteile gegenüberstehen. Die besten Ergebnisse zeigte wohl *Christianis* Verfahren der Aussaat, denn die Verwendung zahlreicher kleiner Stücke verbindet die Vorteile der großen Oberfläche mit dem des kleinen Zentrums.

Die Anwendung der *Gefäßnaht* schien für die Transplantation ganz neue Möglichkeiten eröffnen zu können. Denn hierbei glaubte man, jeden Faktor, der die zentrale Nekrose bedingt, ausschalten zu können, da sofort das ganze Organ vom ernährenden Blute in vollkommener Weise durchströmt werde. Die Entstehung einer Thrombose an der Nahtstelle hat jedoch fast immer das gute Resultat vereitelt. Beim Menschen hat sie praktisch zu keinen Resultaten geführt.

Die rasche Herstellung des Ernährungskreislaufs und des Anschlusses an die funktionellen und anderen vitalen Reize, d. h. also die Gewährung der gleichen Verhältnisse und Lebensbedingungen wie vorher, ist in vollkommener Weise bei den Transplantationen überhaupt nicht möglich. Denn die Durchschneidung der Nerven verhindert selbst bei der Re-Implantation das Wiedergewinnen absolut identischer Verhältnisse. Das gilt besonders bei sehr großen Stücken, während bei kleinen Stücken ein Einsprossen neugebildeter Nervenfasern sicher möglich ist, wie *Borst* bei der Verpflanzung kleiner Muskelstücke in periphere Nerven gezeigt hat. Die Bedeutung der Nervenversorgung ist bei der Transplantation nicht gering einzuschätzen, wenn wir auch bei manchen Organen eine sehr weitgehende Unabhängigkeit, wenigstens vom zentralen Nervensystem finden. Allerdings treten unter allen Umständen anatomische und funktionelle Störungen in mehr oder weniger hohem Maße auf. Und wenn Wachstum und Eintritt der Regeneration auch ohne Zusammenhang mit dem Nervensystem erfolgen könnten, so sehen wir doch bei dauerndem Ausbleiben der nervösen Verbindung mit Zentrum im allgemeinen eine unvollkommene funktionelle Tätigkeit bei unvollkommen ausgebildetem Gewebe. *Kubányi* (1948) hat daher neulich versucht, die einzelnen innersekretorischen Drüsen an die anatomische Stelle der entsprechenden sympathischen Innervation zu verpflanzen — angeblich mit Erfolg.

Die Störungen im Einheilungsverlauf können sich in verschiedener Weise äußern, wobei ganz allgemein der Satz gilt, daß die Differenzierungshöhe umgekehrt proportional der Einheilungsfähigkeit, was durch die mehr oder weniger verschiedenen organisierten Eiweißstoffe bedingt wird *(Lexer)*.

Auch die *örtlichen* Beziehungen zwischen Empfänger und Spender im Sinne einer geweblichen Chemotaxis sind wohl nicht ohne Einfluß auf die Anheilung und Erhaltung. *Schöne* sah bei seinen Transplantationsversuchen an Mäusen, daß diese nicht selten rascher oder langsamer zugrunde gingen, wenn auf ihnen ein großer art- oder körperfremder Hautlappen abstarb. Da die Nekrose autotransplantierter Stücke solche Erscheinungen nicht macht, ist wohl anzunehmen, daß die primär toxische Wirkung des Transplantates auf den Empfänger einen sehr wesentlichen Faktor darstellt. Und andererseits muß man für die Schädigung der Transplantate die zell- und blutauflösende Wirkung und die verschiedene Salzkonzentration des fremden Plasmas in Betracht

ziehen. Unmittelbar im Zusammenhang mit der ausgedehnten praktischen Anwendung der Bluttransfusion erhob sich die Frage, ob sich wohl auch bei der Transplantation günstigere biologische Bedingungen ergeben, wenn die Wahl von Gewebsspender und -empfänger nach Analogie der bei der Bluttransfusion bestehenden Gesetze (Transfusion des gleichgruppigen Blutes) geschieht. Eigentlich stellt die Bluttransfusion im Grunde genommen die homoioplastische Transplantation von Plasma und Blutkörperchen vor. Die Überpflanzung anderer Gewebe ist als ein ähnlicher Prozeß aufzufassen. Heutzutage ist es bereits eine anerkannte Grundthese, daß man bei Transplantationen die Blutgruppe gerade so berücksichtigen muß, wie bei einfacher Bluttransfusion.

Selbstverständlich spielen auch äußere Faktoren (wie unbedingte Asepsis, Fernhalten chemischer Mittel — wie Benzin und Jod usw. —, Verhütung der Austrocknung, Gewebsschonung während der Operation und Vermeidung jeglicher Quetschung) bei Organtransplantionen eine wichtige Rolle.

Die Beurteilung eines wirklichen Erfolges ist bei der Transplantation von Organgewebe nicht immer leicht. Einen solchen darf man nur annehmen, wenn ein Transplantat im Organismus als gleichwertig funktionierendes Gewebe aufgenommen wurde und dort dauernd bestehen blieb. *Dergleichen ist oft behauptet, aber selten bewiesen worden.*

Nur sehr sorgfältige, alles berücksichtigende Versuche können beweiskräftige Bedeutung für sich beanspruchen.

Schilddrüsentransplantationen bei parathyreopriver Tetanie

Als die parathyreoprive Genese der Tetanie noch nicht bekannt war, wurden die Versuche zur Bekämpfung der Tetanie mit der Überpflanzung der Schilddrüse ausgeführt. Allerdings waren die Versuchstiere solche, bei welchen nach unseren heutigen Kenntnissen mit der Schilddrüse zugleich die in ihr erhaltenen E. K. implantiert worden sind.

Die erste Schilddrüsentransplantation wurde von *Moritz Schiff* gemacht. Er bediente sich dabei einer recht rohen Technik, da er die Schilddrüse von Hunden in die Bauchhöhle desselben oder anderer Tiere einfach versenkte. Es fand dabei meist die Verklebung und Anheilung statt, während eine wirkliche Einheilung nur vorübergehend eintrat. Denn nach einiger Zeit fand er die Transplantante entweder außerordentlich verkleinert oder über-

haupt nicht mehr vor, so daß oft nur ein kleiner etwas erhabener roter Fleck andeutete, wo das Transplantat gesessen hatte. Die Ausfallerscheinungen waren in dieser Zeit nicht eingetreten, da die Tiere durch die Resorption der wirksamen Stoffe zunächst davor geschützt blieben. Die Beobachtungszeit wurde aber nicht lange genug ausgedehnt. Die Transplantation der menschlichen Schilddrüse wurde nun zu diesem Zwecke, Bekämpfung der Tetanie, gar nicht selten benutzt. Anscheinend günstig war der Erfolg in den Versuchen von *Poggio* und *Quarelli,* wo in 3 Fällen von chronischer Tetanie beim Menschen die Transplantation eines größeren Stückes von *Basedowstruma* in die Bauchwand vorgenommen wurde, nachdem die Behandlung mit Parathyreoidin erfolglos geblieben war. Die Forscher erhielten überraschende, freilich nur vorübergehende Erfolge, die in einem Fall allerdings sogar 9 Monate anhielten, ohne daß aber der Beweis für eine wirkliche Funktion der Transplantate erbracht worden wäre. Chirurgen, wie *v. Eiselsberg* und *Kocher,* die sehr viele Kröpfe operierten, hielten auch noch, als Schilddrüse und E. K. in ihren Funktionen und Ausfallserscheinungen längst bekannt waren, an dem günstigen Einfluß der Schilddrüsentherapie bei der Tetanie noch weiter fest.

Knochentransplantationen und Sympathicus-Exstirpation bei parathyreopriver Tetanie

Da der Blutcalciumgehalt im Anschluß an Knochenbrüche ansteigt, versucht man, diese Erscheinung in der Tetaniebehandlung therapeutisch zu verwerten. Auf Grund der Tierversuche an Hunden können *Müller* und *Petroporlos* sich der Ansicht nicht anschließen, daß durch die subcutane Einpflanzung von Knochen die Tetanie schlagartig aufhört. Sie sprechen vielmehr der homoioplastischen Knocheneinpflanzung klinische Bedeutung ab. *Galkin* führte bei 3 Tetaniekranken an den Rippen subperiostale Osteotomie aus, und bestätigte, daß der Blutcalciumspiegel von 7 auf 15 mg% gestiegen war. *Oppel* hat in 13 Tetaniefällen freie Knochentransplantation vorgenommen. Nach 11 Jahren hat er über 11 nachgeprüfte Fälle berichtet, darunter war 9 mal Heilung und 1 mal Besserung feststellbar, während 1 mal die Behandlung erfolglos blieb. *Kubànyi* hat einem an schwerer postoperativer Tetanie leidenden Patienten beide Oberschenkelknochen eines an Asphyxie verstorbenen Säuglings implantiert und festgestellt, daß ein langsames Ansteigen der Blutcalciumwerte zu beobachten ist, damit parallel vermindert sich die Zahl der An-

fälle und es ist sogar eine monatelang anhaltende Symptomlosigkeit feststellbar.

Leriche und *Jung* fanden nach Implantation eines Knochenstückes unter die Haut keine Veränderung des Blutkalkes und auch nicht des Harnkalkgehaltes, aber die Krampfanfälle wurden vermindert und dauernd beseitigt. Der eingepflanzte Knochen soll nicht nur als Kalkreservoir dienen, sondern er soll zugleich auch den gesamten Kalkstoffwechselumsatz beeinflussen, indem er auf die E. K. stimulierend einwirke *(Woskressensky)*. Die eingeführte Calciummenge ist im Grunde genommen minimal.

Entfernt man in einer Reihe von Fällen, in der Ansicht, die Tätigkeit der E. K. zu steigern, *das mittlere Halsganglion* oder den *Carotissinusnerv*, so beeinflußt dies nicht den Blutkalk und auch nicht den Kalkgehalt des Harns, aber die Krankheit soll nach Angaben französischer Autoren wie *(Leriche* und *Jung)* günstig beeinflußt worden sein.

E. K.-Transplantationen bei parathyreopriver Tetanie

In der Zeit, als Parathormon und A. T. 10 noch unbekannt waren, hatte bei der schweren und mittelschweren postoperativen Tetanie die Überpflanzung nahezu das einzige Mittel dargestellt, mit dem man versuchte, den Hormonausfall zu kompensieren. Die Transplantation der E. K. wurde gegen Ende des 19. Jahrhunderts nicht als solche ausgeführt, sondern diese wurden als akzessorische Schilddrüsen zusammen mit der Hauptdrüse verpflanzt. *v. Eiselsberg* war der erste, der 1892 bei der Transplantation auf diese Körperchen hinwies, und seine Versuche sind wertvolle Beiträge für die Frage der E. K.-Transplantation. Durch seine Arbeiten erfahren wir, daß die E. K. leichter zur Einheilung kamen und besser erhalten blieben als die mitverpflanzte Schilddrüse. Sie sollen auch funktionell tätig gewesen sein. Auch *Enderlen* hat bei seinen Schilddrüsentransplantationen die E. K. mitverpflanzt und fand hinsichtlich der Einheilung, Erhaltung und Funktion das gleiche wie *v. Eiselsberg*. Das nekrotische Zentrum war auch weniger ausgedehnt als bei der Schilddrüse. Über funktionelle Einheilung erfährt man nicht viel, jedenfalls trat keinmal akute Tetanie ein, wobei man allerdings nicht weiß, ob alle E. K. verpflanzt wurden oder eines oder mehrere an ihrem Platz zurückgeblieben waren. Der anatomische Befund gab uns allerdings die Gewähr, daß eine Einheilung stattgefunden hat, und da ein histologisch normales Gewebe ohne Funktion

kaum denkbar ist, so darf man schon annehmen, daß die verpflanzten Stücke in diesen Fällen gelebt und funktioniert haben.

Auch *Mac Callum* hat solche Versuche vorgenommen, wies aber die Möglichkeit eines Erfolges bei radikalem Vorgehen schroff ab, da in seinen Versuchen die Transplantate im allgemeinen rasch degenerierten und Ausfallerscheinungen eintraten. Dagegen hat *Cristiani* ausgezeichnete Erfolge erzielt. Bei seinen hundertfachen Transplantationen von Schilddrüsenstückchen verpflanzte er häufig auch die E. K. mit. Bei seinen langjährigen Beobachtungen fand er nun, daß diese, autotransplantiert, bei Katzen bis zu 5 Jahren, bei Ratten bis zu 2 Jahren, d. h. bis zum Tode der Tiere an Altersschwäche, funktionsfähig erhalten blieben. Denn er machte die Erfahrung, daß Ratten in der Gefangenschaft nie länger als 2 Jahre am Leben bleiben; und in dem einen Falle hatte die operierte Ratte sogar sämtliche nicht operierte Altersgenossen überlebt. E. K. sind insofern für die Transplantation besonders geeignet, als sie äußeren Einflüssen gegenüber sich widerstandsfähiger zeigen als das Schilddrüsengewebe, wie auch *Rounné* in systematischen Versuchen fand. *Cristiani* verpflanzte beide Organgewebe unter gleichen Bedingungenn, indem er sie vorher für einige Minuten in erwärmtem Serum oder eine halbe Stunde lang in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrte. Das Schilddrüsengewebe zeigte nun deutliche Zeichen von Störung und Degeneration, da nur ein kleiner Teil überlebte und regenerierte. Bei den ebenso verpflanzten E. K. aber trat eine vollkommene Regeneration ohne die gleichen Störungen ein.

Walbaum konnte an Kaninchen feststellen, daß die Tiere nach Einpflanzung der äußeren E. K. in die Magenserosa die gleichzeitige oder nachträgliche Entfernung der beiden inneren E. K. längere Zeit (bis zu 6—8 Monaten) überleben können, keine Tetanie, wohl aber Wachstumshemmung, atrophische Störungen an der Haut und starke Abmagerung zeigen, welche schließlich zum Tode führen. Die Pfröpflinge behalten innerhalb einer gewissen Zeit gewöhnlich ihre normale histologische Beschaffenheit und weisen nur ganz geringfügige Veränderung auf.

Camus fand, daß beim Kaninchen E. K., welche in das Ohr verpflanzt wurden, dann stets atrophierten, wenn noch funktionierendes Gewebe gleicher Art in genügender Menge vorhanden war.

Iselin hat bei einer ektomierten Ratte mit bereits entwickelter Tetanie dreimal E. K. gepfropft mit nur 3—4 Wochen andauernder Wirkung. *Minkiewitsch* versuchte überschüssige E. K., 3—6 an der Zahl, bei Ratten in die Milz einzuheilen. Jedoch

wurden die sämtlichen transplantierten Drüsen resorbiert. Eine künstliche Hyperparathyreosis konnte er nicht erzeugen.

Leischner transplantierte an Ratten die E. K. mit etwas anhaftendem Schilddrüsengewebe in die Bauchwand. Bei gleichzeitiger Einpflanzung beider E. K. bekamen die Tiere eine vorübergehende Tetanie. Die Pfröpflinge sind eingeheilt und die 1—2 Monate später ausgeführte Entfernung des Bauchdeckenmuskels, in welchem sie gelegen waren, führte zu Tetanie.

Später weisen *Köhler* und *Leischner* darauf hin, daß die Homoiotransplantation der E. K. bei Ratten auf die Dauer nicht gelingt, da das körperfremde Gewebe nach einiger Zeit resorbiert wird.

Nach *Pool* zeigte Heterotransplantation vollkommen ungünstige Ergebnisse, hingegen war die Homoiotransplantation offensichtlich besser. *Biedl* hat bei der Autotransplantation sichere Erfolge gesehen, bei Homoiotransplantation vorübergehende auch teilweise recht lang dauernde günstige Ergebnisse.

Sehr umfangreiche Untersuchungen hat *Landois* ausgeführt, und zwar suchte er durch eine neue Methode die Möglichkeit der funktionellen Einheilung zu erhöhen. Er meinte, daß durch das Einbringen der Transplantate in die Blutbahn eine ideale Einheilungsmöglichkeit geschaffen würde, da das Transplantat dauernd von der ernährenden Flüssigkeit umspült werden könnte. Nun ist das aber nur ganz kurze Zeit der Fall, da das Transplantat in einem Blutgefäß stecken bleibt ähnlich wie ein Embolus und auch hier langsam bindegewebig organisiert wird. Er sah aber nach Autotransplantation der äußeren E. K. auf „embolischem" Wege in 7 von 11 Fällen nach Entfernung der inneren E. K. die Tetanie ausbleiben.

Ganz entsprechende Versuche stammen von *Joannovicy*. Er konnte bei Katzen in 2 Fällen durch vorangegangene intravaskuläre Homoiotransplantation nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie ein sicheres Funktionieren der transplantierten Drüsen, wenn auch von beschränkter Dauer beobachten. Das eine Tier ging in der siebten Woche unter Krämpfen zugrunde, was für den Ausfall der bis dahin funktionierenden, verpfropften E. K. spricht. Bei dem zweiten Tiere schloß sich trotz der intravaskulären Homoiotransplantation vom embryonalen Schilddrüsen- und Parathyreoidgewebe an die totale Thyreoparathyreoidektomie eine Periode leichter, aber vorübergehender Tetanie an, über welche die Medikation von Schilddrüsentabletten soweit hinweghalf, daß sechs Tage nach der Transplantation die Krämpfe sistieren und nun das Tier sich drei Wochen lang völlig normal verhielt. Während dieser Zeit war also das Homoiotransplantat von Schilddrüsen- und Parathyreoidgewebe imstande, die volle Funktion der normalen Drüsen zu übernehmen. Doch war dieses günstige Resultat kein dauerndes, denn bereits in der fünften Woche begann das Tier abzumagern und ging in der siebten Woche kachektisch

zugrunde, weil offenbar in diesem Falle das Schilddrüsengewebe des Transplantates seine Funktion früher einstellte als das verpfropfte Parathyreoidgewebe.

Sehr ausgedehnte Versuche an Tieren stammen weiter noch von *Halsted*, der sich viele Jahre hindurch abmühte, sichere Einheilungsbedingungen für die Transplantation zu schaffen oder wenigstens funktionell einen Erfolg zu erreichen. So berichtet er über eine Versuchsreihe von Auto- und Homoiotransplantationen von E. K. an 60 Hunden. Als Einpflanzungsstätte benutzte er die Schilddrüse, die Bauchdeckenmuskulatur und die Milz. Die Autotransplantation der E. K. ist ihm in 60% jener Fälle gelungen, in welchen mehr als die Hälfte der normalen E. K. entfernt wurde. Die Autotransplantation gelang aber nicht, wenn der gesetzte Defekt an eigenen E. K. ein geringerer war. *Nach diesen Erfahrungen bleibt somit transplantiertes E. K.-Gewebe, wenn die eigenen E. K. intakt sind, niemals erhalten.* Bei der Transplantation von mehreren E. K. bleibt immer nur eines intakt. Ein autotransplantiertes E. K. ist völlig hinreichend, um die Tiere bei guter Gesundheit monate- ja sogar jahrelang zu erhalten. Homoiotransplantation war in seinen Versuchen stets ergebnislos.

Ebenso fand *Erdheim*, daß die E. K. zur Autotransplantation sich vorzüglich eignen und glänzende Ergebnisse bieten, während diese bei der Homoiotransplantation kläglich sind. Er konnte auch bestätigen, worauf bereits *v. Eiselsberg*, *Enderlen* und *Cristiani* hingewiesen hatten, daß die E. K. sich noch besser zur Transplantation eignen als die Schilddrüse, da sie allen möglichen Einflüssen gegenüber widerstandsfähiger sind. Von den Versuchen an Ratten, die *Erdheim* vornahm, um die Beziehungen der E. K. zum Kalkstoffwechsel (Dentinverkalkung) zu studieren, gelangen die Autotransplantationen (8 Tiere) regelmäßig.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß transplantierte *eigene* E. K. in der Regel, transplantierte fremde E. K. derselben Tierspezies dagegen nur vorübergehend die Ausfallserscheinungen hintanzuhalten vermögen. Die homoioplastischen Pfröpflinge bewahren längere Zeit hindurch ihre normale Struktur, doch treten zumeist nach Monaten regressive Gewebsveränderungen ein, welche schließlich zum völligen Verschwinden der Transplantate führen.

Beim Menschen wurden die E. K.-Transplantationen erst verhältnismäßig spät in Angriff genommen. *v. Eiselsberg* war wohl der erste, der versuchte auf Grunde der günstigen Ergebnisse aus den Tierversuchen die postoperative Tetanie durch eine Transplantation zu beeinflussen. Er führte die allerersten Trans-

plantationen sowohl von Menschen auf Menschen wie aus der Leiche auf den Menschen aus. Er überpflanzte aus Lebenden 8 mal E. K. auf 7 Tetaniekranke; aus der Leiche von Unfallverletzten nahm er die Übertragung 3 mal vor. Die 1. E. K.-Transplantation zeigte aber keinen Erfolg.

Es handelte sich dabei um eine 68 jährige Frau, die erst viele Jahre hindurch wegen Kropfbildung konservativ mit Jodsalben und Jodinjektionen behandelt worden war, bei der nach 20 Jahren die linke Kropfhälfte exstirpiert und 5 Jahre später eine Recidivoperation vorgenommen wurde. E. K. wurden bei der Operation nicht gesehen. Am 5. Tage nach der Operation trat plötzlich ein typischer tetanischer Anfall auf, der eine Viertelstunde anhielt. 4 Tage später wurde erst ein einziges E. K. homoioplastisch zwischen Fascie und Peritoneum verpflanzt. Die Anfälle blieben nun aus, doch zeigte die Patientin alle Zeichen der latenten Tetanie wie Pulsbeschleunigung, Kurzatmigkeit, Unruhe, erhöhte elektrische Erregbarkeit und beim Versuche, das Trousseausche Phänomen auszulösen, Krämpfe in dem betreffenden Arm. 15 Tage nach der Operation trat dann wieder ein heftiger tetanischer Anfall auf, dem die Patientin unter dem Zeichen des Lungenoedems erlag.

Einen wenigstens funktionell glänzenden Erfolg hatte *v. Eiselsberg* dagegen in einer Transplantation bei chronischer Tetanie, wo man damals 25 Jahre zuvor eine Totalexstirpation der Schilddrüse vorgenommen hatte.

Es waren damals im Anschluß an die Operation Erscheinungen der Tetanie aufgetreten, die 2 Jahre lang mit wechselnder Stärke andauerten. Dann trat ein Latenzstadium von 10 Jahren ein, das aber im Anschluß an eine Periproktitisoperation durchbrochen wurde, indem anfallsweise typische Geburtshelferstellung der Hände sich bemerkbar machte. Dieser Zustand blieb mehrere Jahre bestehen, trotzdem 6 Jahre zuvor eine systematische Thyreoidin- und Parathyreoidin-Behandlung durchgeführt wurde, verschlimmerte sich aber dann sehr erheblich. Nach dem Auftreten der tetanischen Anfälle ging man erst operativ vor und verpflanzte ein Stück normalen Schilddrüsengewebes, ohne irgend eine Besserung des Krankheitszustandes zu erzielen. Nun verpflanzte *v. Eiselsberg* ein E. K. von einem 18 jährigen Mädchen zwischen Fascie und Peritoneum. Und schon diese eine Verpflanzung schien gewirkt zu haben. Denn seit der Operation war subjektiv und objektiv eine ganz wesentliche Besserung eingetreten. Nur einmal bekam die Patientin im Winter bei strenger Kälte einen ganz leichten Krampfanfall und einen ähnlichen im nächsten Frühjahr infolge einer starken seelischen Erregung.

Weiter hat *v. Eiselsberg* die Transplantation aus der Leiche auf den Menschen auch mit Erfolg ausgeführt.

Eine Patientin erkrankte nach einer Kropfoperation an schwerer Tetanie. Alle Versuche, sie durch Verabfolgung von Tabletten aus getrockneten E. K. oder durch Narkotica zu bekämpfen, schlugen fehl. Nach einem Jahre wurde der Patientin ein E. K. implantiert, welches aus der Leiche eines 3 Tage alten

Kindes entnommen war, einige Zeit später wurde eine zweite Drüse aus der Leiche eines soeben verunglückten Arbeiters verpflanzt, danach verschwand die Tetanie andauernd fast vollständig.

Pool als erster Anhänger *v. Eiselsberg* suchte mit der Homoiotransplantation aus der Leiche gleichfalls 3 mal zum Ziel zu kommen.

Recht gute Ergebnisse erzielten *Böse* und *Lorenz*. Sie haben in einem Fall, in welchem bei der partiellen Strumektomie unversehens ein E. K. mitentfernt worden war und schwere tetanische Symptome aufgetreten sind, zwei lebenswarme E. K., die bei einer halbseitigen Exstirpation der Struma von einer sonst gesunden Frau gewonnen wurden, präperitoneal eingepflanzt und einen prompten Rückgang der Tetanie beobachten können. Über einen Erfolg bei E. K.-Transplantation wurde auch aus der *Garréschen* Klinik von *Krabbel* berichtet. Bei einer Frau nach einer Strumektomie war sofort Tetanie aufgetreten, die sich immer wiederholte. Nun wurden zwei erbsengroße E. K. (gewonnen bei einer Halbseitenexstirpation einer *Basedow-Struma*) in die Markhöhle der Tibia implantiert. Anfänglich traten noch Anfälle auf, erst nach ca. 3 Monaten vorübergehende Besserung. Es wurde darum ein Jahr darauf eine zweite Verpflanzung eines E. K. zwischen Fascie und Peritoneum ausgeführt. Trotzdem traten noch im nächsten Vierteljahr einzelne Anfälle auf, um dann freilich vollständig zu verschwinden.

Nicolaysen berichtete über eine erfolgreiche Transplantation von 3 E. K. aus der Leiche einer vor kurzem Verstorbenen in das Knochenmark des Femur einer Patientin mit postoperativer Tetanie nach doppelseitiger ausgedehnter Strumektomie. Die akuten Tetaniesymptome besserten sich sofort und $1^1/_2$ Jahre später war die Patientin anscheinend vollkommen gesund.

Auch eine von *Danielsen* ausgeführte Transplantation scheint erfolgreich gewesen zu sein. Er berichtete aus der Klinik *Küttner* über eine Patientin, bei welcher 6 Tage nach der Resektion einer rechtsseitigen Struma eine schwere Tetanie auftrat, die von Tag zu Tag bedrohlichere Formen annahm und mit Narkotizis, Schilddrüsentabletten und E. K.-Tabletten erfolglos behandelt wurde und schließlich schwere Krämpfe der Atmungsmuskulatur aufwies. 8 Tage nach dem Ausbruch der Tetanie machte *Danielsen* die subperitoneale Transplantation von 2 E. K., die von 2 Patientinnen bei der Strumaoperation gewonnen worden waren. Dann traten noch einige schwere, später leichtere Anfälle, nach $1^1/_2$ Monaten ein letzter leichter Anfall nach einer fieberhaften An-

gina auf, seither vollkommene Heilung, vollkommenes Verschwinden der Übererregbarkeit der motorischen Nerven.

Brown hat bei einer schweren Tetanie nach fast totaler Strumektomie wegen *Basedowstruma* die Verpflanzung von Ochsen-, Hunde- und Pferdeschilddrüsenstückchen ausgeführt und nur eine ganz kurze, einige Tage dauernde Besserung gesehen. Erst eine letzte Transplantation eines walnußgroßen Schilddrüsenstückes mit 3 E. K. von einem eine halbe Stunde zuvor gestorbenen Manne unter die Bauchhaut führte eine dauernde Besserung ohne Recidiv herbei.

P. Wilmoth berichtete über einen Fall (Verdacht auf Struma maligna), bei welchem nach fast totaler Strumektomie sofort während der ersten 3 Tage prophylaktisch Parathyreoidin und Calcium gegeben wurde. Am 5. Tage trat Tetanie auf. Sofortige Transplantation der beiden Schilddrüsenlappen mit den E. K. eines frisch geschlachteten Pferdes in die Bauchdecken. Die Parathyreoidin- und Calciummedikation wurde weiter verabfolgt. Vom 8. Tage ab deutliche Besserung. Die erwähnte Medikation wurde weiter 14 Tage lang gegeben. Das Transplantat heilte ohne Störung ein (?). Nach Aussetzung der Medikation traten Tetaniesymptome während 3monatiger Beobachtung nicht mehr auf.

Truffert (1948) hat bei einer chronischen Tetanie nach vorangehenden medikamentösen Behandlungen (A. T. 10, Parathormon und Calcium etc.) und Heterotransplantationen (1 mal intradermale Implantation von 1 Ovarium, 1 Nebenniere, 1 Hypophyse-Stückchen und 4 E. K. von Ochs; 1 Jahr später Implantation von 4 E. K. aus Kuh), die außer starker Reaktion [Kopfschmerzen, Oedem der Extremitäten, Schüttelfrost und Temperaturanstieg bis 43 0 C (!)] nur einen vorübergehenden Erfolg von 10 Tagen zeigten, eine E. K.-Homoiotransplantation mit Dauererfolg ausgeführt.

Zusammenfassend ist über die am Menschen bei Tetanie gemachten Erfahrungen folgendes festzuhalten: aussichtsreich ist die Autotransplantation, d. h. die sofortige Reimplantation von E. K., wenn dieselben am Struma-Resektionspräparat gefunden werden. Erfolge scheint auch die Homoioplastik zu haben. Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß diese Erfolge hauptsächlich bei leichteren, chronischen Fällen zu erwarten sind, bei denen während der vorübergehenden Funktion der Implantate die zurückgebliebenen E. K. sich regenerieren und hypertrophieren können. Ferner ist mit Nachdruck zu betonen, daß bei den angeführten Beobachtungen *der Nachweis einer Erhöhung des niedrigen Kalkspiegels im Blute nicht erbracht worden ist.*

Die Transplantation von E.K.-Adenomen bei parathyreopriver Tetanie

Bei der Transplantation von Schilddrüsengewebe auf hypothyreote Patienten ist man schon frühzeitig auf die Idee gekommen, daß der Erfolg vielleicht ein besserer sein könnte, wenn man für die Transplantation besonders gut funktionierendes, ja vielleicht noch besser *überfunktionierendes* Schilddrüsengewebe also *Basedowdrüsen-Gewebe,* wählen würde. *Kocher* hat unter dieser Annahme 8 mal Verpflanzungen von Basedowdrüsengewebe vorgenommen und danach eine deutliche Besserung der Hypothyreosesymptome gesehen. Allerdings ist es vor der Einführung der Grundumsatzbestimmung nicht möglich gewesen, die *Funktion des Implantates* genauer zu messen. Zum ersten Mal hat *Frank H. Doubler* (1922) an der Klinik von *de Quervain* fortlaufend Grundumsatzbestimmungen bei 3 Kretinen nach Implantation von Schilddrüsen- bzw. Kropfgewebe ausgeführt. In einem Fall sank der Grundumsatz weiter ab, in zwei Fällen stieg er nur vorübergehend an. *Merke* (1926) hat bei 4 Fällen von Hypothyreose den Grundumsatz nach Implantation von Kropfgewebe verfolgt. In einem Falle stieg er von — 28% bis auf — 8% an, nach 22 Wochen war er jedoch wieder auf den Ausgangswert abgefallen. In einem weiteren Falle stieg der Grundumsatz von — 39% bis auf + 10% an, fiel aber ebenfalls nach einem halben Jahre wieder zum Ausgangswert ab. Das spricht eindeutig dafür, *daß das implantierte Schilddrüsen bzw. Kropfgewebe langsam der Resorption und Vernarbung anheimfiel.*

Die Probeexcision und histologische Untersuchung eines Implantates nach 6 Wochen hatte übrigens ergeben, daß schon zu dieser Zeit nur noch in schmalen Randbezirken dieses Implantates leidlich erhaltenes Schilddrüsengewebe zu finden war.

In einem Falle von *Merke* wurde übrigens nach einer 1. Implantation von Gewebe einer Struma colloides macrofollicularis bei einer 2. Implantation *Basedowgewebe* implantiert. Der Grundumsatz stieg daraufhin noch weiter an, der kretinische Knabe entzog sich aber dann einer weiteren Kontrolle.

Wenn auch die Klinik den Nachweis, daß Basedowdrüsengewebe bei der Transplantation von größerer und längerer Wirksamkeit ist, nicht erbracht hat, so lag doch der Gedanke nahe, *bei der Tetanie den Versuch zu machen, durch Transplantation von E. K.-Adenomen einen besseren Effekt zu erreichen als mit der Transplantation von E. K.*

Bei der Exstirpation von E. K. am lebenden Menschen ist man ja übrigens auch nie absolut sicher, ob man dem Spender nicht eventuell einen Schaden zufügt, nämlich dann, wenn er über eine genügende Zahl oder nur über in ihrer Gesamtheit eben noch genügend funktionierende E. K. verfügt. Bei der *Recklinghausen'schen* Krankheit ist man dagegen *wegen des die Krankheit verursachenden Hyperparathyreoidismus gezwungen,* das oder die E. K.-Adenome zu entfernen.

Wir haben nun in einem Falle, den wir im Folgenden eingehend beschreiben werden, diesen Versuch gemacht. Wir haben bei einer Patientin mit chronischer Tetanie zweimal E. K.-Adenome, die von Patienten mit *Recklinghausen'scher* Osteodystrophie gewonnen waren, transplantiert.

Es handelte sich um eine aus einer Kropffamilie stammende 43jährige Frau. Vor 16 Jahren hatte der Kropf begonnen. Vor 14 Jahren erste Operation (in Olten) wegen Basedow, nach der Operation Heilung der Basedowsymptome während 11 Jahren, seit 3 Jahren Kropfrecidiv, kein Jodgebrauch, kein Jodsalz.

Als frühere Erkrankungen sind Masern, Angina, Frühgeburt, Nephrektomie (wegen Tbc. 1937) und Appendektomie (1925) angegeben worden.

Status beim ersten Spitaleintritt (1942): Frau mit lebhafter Psyche und guter Intelligenz, Körpergewicht 60 kg (früher 76 kg), geringer Tremor, Lidspalten gleichweit, kein Horner, Protrusio bulbi leichten Grades, kein Möbius, kein Stellwag, kein Graefe, kein Nystagmus, die Motilität der Bulbi intakt.

Lokal: Äußerlich großer Kropf, Konsistenz derb, Oberfläche höckerig, nicht beweglich, Trachea keine Atembeschwerden, kein Stridor, keine Sprechbeschwerden, Tonsilben mäßig vergrößert.

Basedowsymptome: Geringer Tremor, starker Exophthalmus re und li seit 3 Jahren, Abmagerung stark.

Vorbereitung zur Strumektomie: Grundumsatz relativ niedrig (+ 16%), Lugolisierung für 6 Tage (3 mal 10 Tropfen).

Operation (am 3. 6. 42) in Lokalanästhesie (0,5% Novocain und die Hälfte des normalen Adrenalinzusatzes).

Befund: intra operationem: Rechts: mittelgroßer Kropf, sehr stark verwachsen, weit nach oben und unten reichend; Isthmus sehr breit-knotig, in den li und re Lappen übergehend, wird reseziert. — Links: Großer Kropf, sehr stark verwachsen, weit nach oben und unten reichend.

Unterbindung der Art. thyr. sup. dext. und sin. (ganzer Ast). Die Gefäße sehr dick, beide Carotiden mit der Strumakapsel sehr stark verwachsen und *nach vorn verlagert,* ebenso die Jugularis beidseits; Unterbindung der Art. thyr. inf. dext. und sin. extrafascial; *E. K. nicht sichtbar,* Kapselvenen dick. Beiderseitige Resektion, Blutung auf der Schnittfläche li und re sehr stark, im übrigen ebenfalls sehr stark; Größe des zurückgebliebenen Gewebes re und li $^2/_3$ kleinfingergroß, makroskopisches Aussehen des zurückgebliebenen Gewebes re und li diffus hyperplastisch; Stimme nach der Operation klar.

Postoperative Lugolisierung in absteigenden Dosen, Patientin stand am 8. Tage auf, zeigte aber eine starke Temperaturlabilität, die im nächsten Tage abgeklungen ist; *am 11. Tage post operationem plötzliches Auftreten eines*

tetanischen Anfalls, starke Muskelkontraktion, Atembeschwerden, Sprechbeschwerden, Zuckung der Arme; *Calciumbestimmung im Blute betrug 5,5 mg%.* Sofortige Verabfolgung von 20 ccm Calciumgluconat (20%) i. v. und Parathyreoidin, Beseitigen des Anfalls schlagartig; nach 5 Tagen Ca-Zufuhr und A. T. 10 (1 ccm und später 1 ccm + 15 Tropfen), gleichzeitig Narkotica (Luminal, Optalidon, Phanodorm); der subjektive und objektive Befund besserte sich, kein tetanischer Anfall mehr.

Entlassen der Patientin 5 Wochen nach dem ersten Tetanieanfall unter A. T. 10 und Calcium-Medikation in Wohlbefinden, weiter zur hausärztlichen Kontrolle:

Bei dem resezierten Strumagewebe handelte es sich histologisch um das Bild der Basedowstruma (Pathologische Anstalt der Universität Basel).

Wir wissen einerseits, daß schon die Recidiv-Operation des gewöhnlichen Kropfes für die E. K. gefährlich werden kann, denn es können eventuell bei der ersten Operation schon E. K. entfernt worden sein, ohne daß es zu einer manifesten Tetanie kam. Beim Verlust weiterer E. K. durch die Recidiv-Operation muß es aber dann zur Tetanie kommen. Dieser Verlust von weiteren E. K. bei der Recidiv-Operation ist aber umso eher möglich, weil durch das Wachstum des Kropfrecidivs die noch verbliebenen E. K. verlagert und an eine ganz abnormale Stelle gebracht werden können.

Andererseits hat *Merke* darauf hingewiesen, daß beim Basedow nach Unterbindung *einer einzigen* Schilddrüsenarterie im Kropf Nekrosen auftreten können, die auf Gefäßspasmen zurückgeführt werden müssen. Auch dadurch sind also bei der *Basedow-Recidiv-Operation* die verbliebenen E. K. besonders gefährdet.

Weiterer Verlauf:

Nach der Operation (Strumektomie) wird der niedrige Blut-Calcium-Spiegel durch tägliche A. T. 10-Medikation annähernd bis zur Norm gebracht, später bei einmal wöchentlicher Medikation sinkt er allmählich wieder ab (s. B. 1).

Nach dem Spitalaustritt im Oktober 1942 einmal wöchentlich 20 Tropfen A. T. 10. Selten Krämpfe, Einschränkung der Fleischnahrung.

Im Januar 1943 nach reichlich Fleischgenuß wieder Krämpfe, A. T. 10 einmal wöchentlich 20 Tropfen, gelegentlich dazu in der Mitte der Woche noch 10 Tropfen.

19. 2. 43: Blutcalcium-Spiegel: 5,2 mg%.

Im April 1943 mit 40—50 Tropfen A. T. 10 pro Woche in 2 Portionen, keine Anfälle mehr.

Im Juli 1943 nur noch einmal 30 Tropfen A. T. 10 pro Woche, keine Anfälle, später einmal 25 Tropfen A. T. 10 alle 10 Tage.

Totale Gewichtszunahme 16 kg.

Im September 1943 einmal 25 Tropfen A. T. 10 alle 16 Tage.

Im Nov./Dez. 1943 einmal wöchentlich Calcium i. v. und 20—30 Tropfen A. T. 10 pro Woche. Über Festtage wieder Verschlimmerung.

Januar—Juli 1944 ca. alle 14 Tage Calcium-Injektion, ca. 20—30 Tropfen

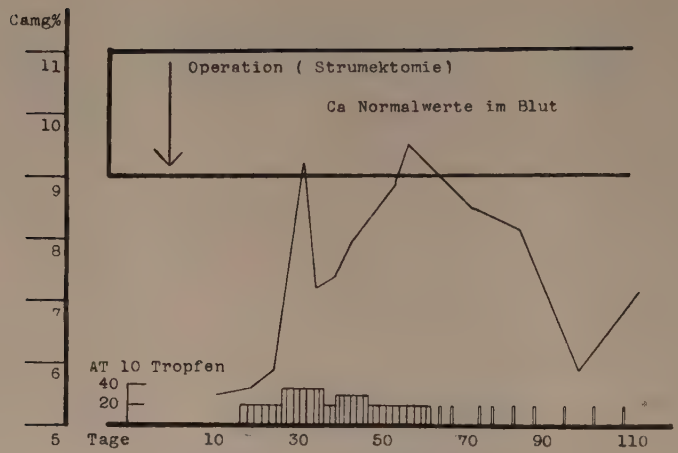

Bild 1: Pat. Fr. L.G. Calciumspiegel im Blut unter A.T.10 Behandlung bei postoperativer Tetanie.

A.T. 10 pro Woche. Im Frühjahr (März) 1944 vorübergehend Anfälle. Juli 1944: Ca-Spiegel im Blut 7,1 mg%.

Gegen Ende des Jahres (1944) 35 Tropfen A.T. 10 wöchentlich.

Die Patientin wurde mit A.T. 10 und Calcium so eingestellt, daß nur zeitweise und nur relativ geringfügige Krämpfe in den letzten Monaten bestanden haben. Die A.T. 10-Dosis wird auf etwa 30—40 Tropfen einmal in der Woche festgestellt. Außerdem wird in der Regel einmal wöchentlich eine Calcium-Injektion i. v. ausgeführt. Am 21. 1. 45 letzte A.T. 10-Dosis (45 Tropfen), in der Woche vorher i. v. Calcium-Injektion, in der Folgezeit sehr häufig Kribbeln und Spannungsgefühl, aber ohne eigentliche schwere Anfälle.

Nachdem die chronische Tetanie $2^1/_2$ Jahre lang beobachtet und mit praktisch ziemlich gleichbleibenden Dosen von Calcium und A.T. 10 behandelt worden war, wurde nun der Versuch der E.K.-Adenom-Implantation ausgeführt.

Die erste Implantation (am 3.2.45):

Lokalanästhesie am li Oberarm. Freilegung des Humerusschaftes, es wird mit der Fräse ein kleines Fenster in der Corticalis gemacht und etwas von dem ziemlich fettreichen Mark ausgelöffelt und die Wunde tamponiert. Nun werden zunächst bei einem Patienten *mit Recklinghausen'scher Osteodystrophie*

zwei E. K.-Adenome entfernt. Die Implantation des Materials konnte ca. eine Stunde nach seiner Exstirpation vorgenommen werden. Es wird zuerst von dem breiigen Material des größeren linksseitigen E. K.-Tumors in die Markhöhle eingelegt. Darauf wird noch ein etwa erbsengroßes Stück des kleinen rechtsseitigen Tumors ebenfalls in die Markhöhle eingelegt, und schließlich ein Stück von der Größe des Knochenfensters aus der Kapsel des größeren linksseitigen E. K.-Tumors an der Innenseite markwärts in das Fenster eingelegt. Darauf wird der kleine Knochendeckel etwas verdünnt und auf das Knochenfenster gelegt. Periots-, Muskelnähte, enge Subcutan- und Hautnähte. Nach Beendigung der Transplantation werden der Patientin noch die 3—4 ccm der Cystenflüssigkeit des linksseitigen E. K.-Tumors am rechten Oberschenkel i. m. injiziert.

Histologisch handelte es sich beim Transplantat um ein *typisches E. K.-Adenom* (Pathologische Anstalt der Universität Basel), welches hauptsächlich aus „wasserhellen Zellen" bestand (s. B. 2).

Postoperativ ist die Wunde bei der Patientin p. p. geheilt. Eigentliche Tetaniesymptome traten zunächst nicht mehr auf. Interessant ist, daß der *Spender der E. K.-Adenome* nach der Operation (Exstirpation) eine schwere, *akute* Tetanie durchgemacht hat, bei welcher der Kalkspiegel im Blut bis auf *4 mg%* abfiel. Mit Parathormon-Injektionen und A. T. 10 konnten die Tetaniesymptome beseitigt werden und der Patient blieb später ohne jegliche Medikamente bei normalem Kalkspiegel frei von Tetaniesymptomen, ein Beweis dafür, daß die zurückgebliebenen E. K. wieder eine vollkommen genügende Funktion aufgenommen haben.

Von besonderem Interesse ist nun das Verhalten der Ca-, P-, und Phosphatasewerte im Blut der Patientin nach der Implantation. Der niedrige Calciumspiegel zeigt keine nennenswerte Veränderung, *jedenfalls keinen Anstieg,* aber auch *keinen sofortigen weiteren Abfall trotz der Unterbrechung der A. T. 10 und Calcium-Medikation.* Der vor der Implantation merkwürdigerweise nicht erhöhte sondern an der unteren Grenze der Norm gelegene P-Wert steigt über die Norm hinaus, die Phosphatasewerte bewegen sich unterhalb der Norm (s. B. 3). Wir haben somit blutchemisch nur einen Anstieg der P-Werte. Im Harn zeigt sich nach der Transplantation eine ganz geringe Erhöhung der sehr niedrigen Ca-Werte, somit ebenfalls keinen Abfall trotz Unterbruch der Kalkmedikation und eine deutlichere Erhöhung der P-Werte (s. B. 4, 5).

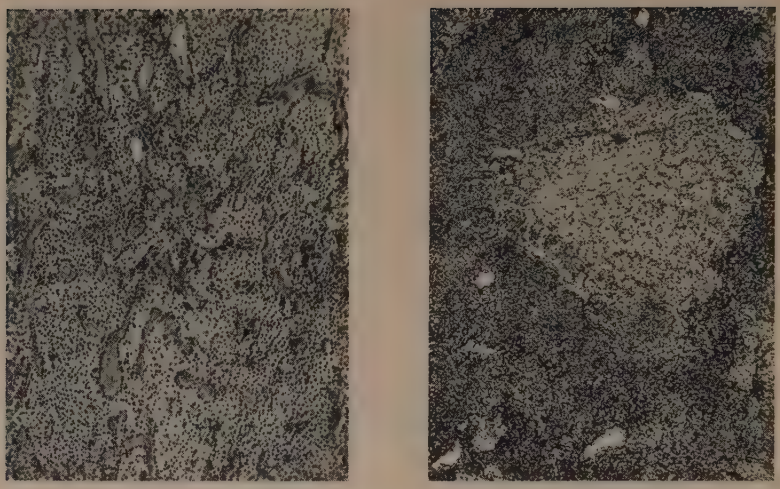

Bild 2: Pat. Hr. W. Mikroskopisches Bild des E. K.-Adenoms bei der ersten Transplantation

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Patientin nach der Transplantation von E. K.-Adenomen zwar keine Erhöhung ihres niedrigen Kalkspiegels im Blut gezeigt hat, *aber trotzdem ein Vierteljahr ohne jegliche antitetanische Medikamente* smptomfrei blieb. Dann entwickelte sich wieder der Zustand der chronischen Tetanie.

Der weitere Verlauf nach der ersten Transplantation zeigt folgendes:

13 Wochen lang kein A. T. 10 und keine Anfälle .

Am 13. 4. 45. Schwere Urticaria, bekam von Dermatologen reichlich Calcium-Injektionen wegen der Urticaria. Antergan erfolglos. Krämpfe traten nicht auf, nur starke Müdigkeit.

Ende Mai 1945 zweimal 15 Tropfen A. T. 10 pro Woche und längere Zeit täglich Calcium-Injektionen durch den Dermatologen.

Letzte Calcium-Injektion am 16. 7. 1945, dann nur noch 11 Tropfen A. T. 10 pro Woche.

Seit Mai keine tetanischen Erscheinungen, Antistin ca. 30 Tabletten.

Blutcalciumspiegel:

23. 5. 45	5,1 mg%
27. 6. 45	6,6 mg%
22. 8. 45	8,7 mg%

Eine Steigerung des Grundumsatzes (am 6. 9. 45 + 40%) weist auf ein Wiederaufflackern der Hyperthyreose hin und hat vielleicht auch die tetanischen Symptome gemildert.

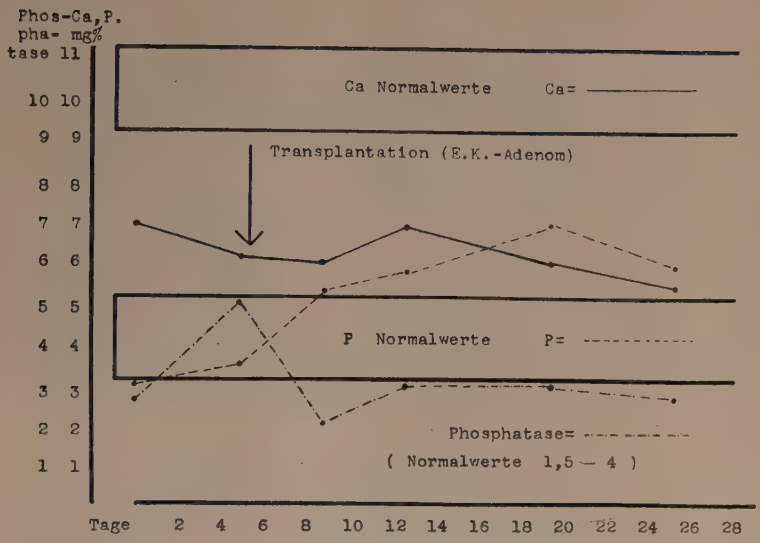

Bild 3 : Pat. Fr. L.G. Calcium-, Phosphor- und Phosphatasewerte im Blut nach Transplantation(E.K.-Adenom) bei postoperativer Tetanie.

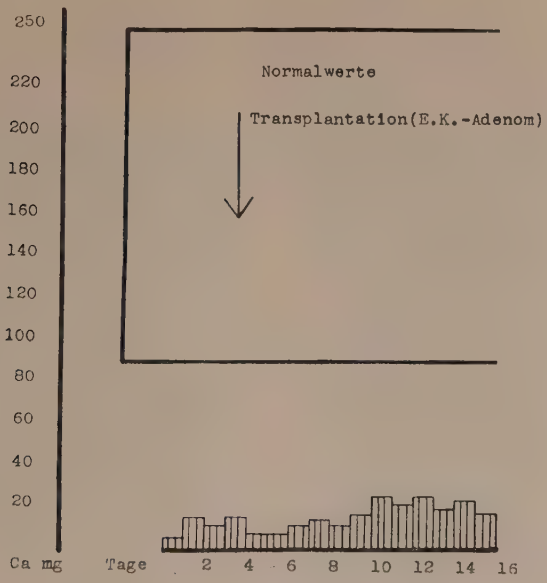

Bild 4 : Pat. Fr. L.G. Calciumausscheidung im Harn nach E.K.-Adenom-Transplantation bei postoperativer Tetanie.

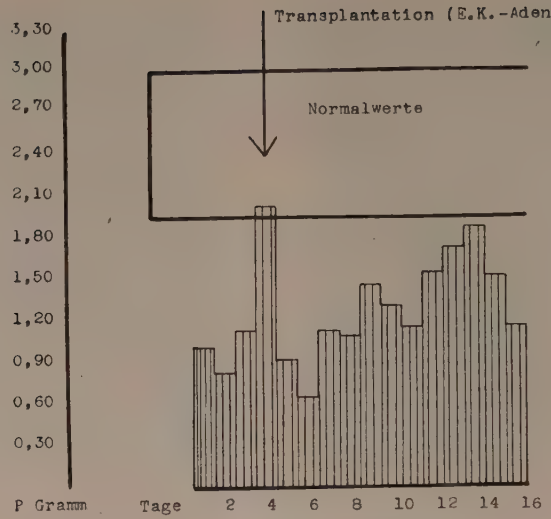

Bild 5 : Pat. Fr.L.G. Phosphorausscheidung im Harn nach E.K.-Adenom-Transplantation bei postoperativer Tetanie.

Im Oktober 1945 nur noch 7 Tropfen A. T. 10 pro Woche, gleichzeitig vorübergehend Thiomidil-Medikation.

Ende November 1945 Erkältung, daher einmal Calcium-Injektion.

Anfang 1946 7 Tropfen A. T. 10 wöchentlich.

März 1946 *Frühjahrsverschlimmerung*, wieder 25 Tropfen A. T. 10 pro Woche, zweimal Calcium-Injektionen, Thiomidil abgesetzt. Im April 1946 wurde vorübergehende Reduktion des A. T. 10 auf 15 Tropfen nicht ertragen.

Im Juli Blutcalciumspiegel 5,9 mg%, G. U. + 46%, wieder Thiomidil.

Im August wegen Angina wieder 20 Calcium-Injektionen, 50 Tropfen A. T. 10 pro Woche, keine Anfälle.

2. Hälfte 1946 kein A. T. 10 mehr und keine Calcium-Injektion, keine Anfälle.

1947 Frühjahr Prickeln, aber keine richtigen Anfälle, prophylaktisch werden im April ein paar Calcium-Injektionen gemacht.
Blutcalciumspiegel 25. 4. 47: 6,7 mg%.

Mai 1947 35 Tropfen A. T. 10 pro Woche, dann 25 Tropfen Calcamin.

Im Herbst 1947 wieder zeitweise leichte Anfälle, einzelne Calcium-injektionen.

Blutcalciumspiegel 10. 11. 47: 5,4 mg%.

Da die erste E. K.-Adenom-Implantation einen eindeutigen, allerdings nur ca. ein Vierteljahr dauernden Erfolg hatte und die Patientin wieder A. T. 10 und zeitweise Calcium benötigte und in den letzten 3 Wochen eine wesentliche Verschlimmerung einge-

treten war, wurde *eine zweite Transplantation eines E. K. Adenoms ausgeführt.*

Die Implantation (am 18. 3. 48) wurde in Lokalanästhesie ambulant vorgenommen. Das haselnußgroße Implantat stammt aus einer 63 jährigen an *Recklinghausen'scher* Osteodystrophie leidenden Frau und ca. eine halbe Stunde nach der Exstirpation wurde die Hälfte davon intramuskulär in den Oberarm der Patientin implantiert.

Histologisch handelte es sich bei dem Implantat um ein E. K.-Adenom (Pathologische Anstalt der Universität Basel). Die Hauptmasse der Adenomzellen waren neutrophil (s. B. 6).

Blutcalciumspiegel: 18. 3. 48. (Vor der Implantation): 6,4 mg%; P: 4,9.

Der Verlauf:

Vor der zweiten Transplantation mußte die Patientin ca. *3 Wochen täglich (!)* 20 Tropfen Calcamin nehmen. Trotz Calcamin und Calciumpulver hatte sie Krämpfe, es bestand eine ausgesprochene, schwere Frühlingsexacerbation. *Vom Moment der zweiten Implantation ab hatte sie laut ihren Angaben 5 Wochen keine Krämpfe* mehr, obschon sie kein Calcamin und Calcium nahm. Gleichzeitig trat die gesteigerte und sehr willkommene Leistungsfähigkeit auf, die sich in müheloser Verrichtung von sehr

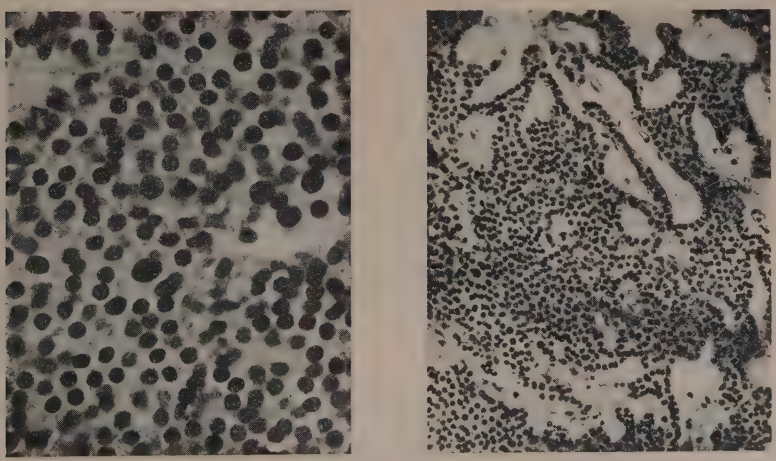

Bild 6: Pat. Fr. H. Mikroskopisches Bild des E. K.-Adenoms bei der zweiten Transplantation

viel Arbeit und vor allem in stundenlangem „Wandern-können" bemerkbar machte. Dazu ist zu sagen, daß vorher jede kleinste Steigung und körperliche, wie auch seelische Überbelastung Tetanie-Erscheinungen hervorriefen.

Es ist nicht anzunehmen, daß der Calcium-Vorrat so lange ausreichen konnte, tat er es doch in den letzten Wochen niemals über 3 Tage.

Blutcalciumspiegel: 1. 4. 48: 6,9 mg%. also ca. 2 Wochen nach der Implantation sogar etwas höher als vor derselben (trotz Abbrechen der Kalk- und A. T. 10-Medikation), P: 7,0.

Erst *5 Wochen* nach der Implantation machte sich leichtes Kribbeln bemerkbar. Zu Tetanie-Krämpfen. oder sonstigen Begleiterscheinungen kam es *nicht*, jedoch schien doch angezeigt, Ende April 1948 *die erste Dosis Calcamin in Form von 10 Tropfen pro Woche* zu nehmen. Von Ende April bis Ende Juli 1948 genügten 10 Tropfen Calcamin pro Woche vollständig. Dieses Quantum mußte darnach auf 15, resp. 20 Tropfen wöchentlich erhöht werden. Immerhin genügten diese 20 Tropfen pro Woche noch — trotz schwerster seelischer und körperlicher Belastung. aber dennoch bei völligem Wohlbefinden — bis anfangs September 1948.

Übrigens war in der 5wöchigen Zeit nach der zweiten, wie auch in den ersten Monaten nach der ersten Transplantation (damals freilich wesentlich stärker) am Hals in der Gegend der E. K. hauptsächlich links ein schwaches zeitweiliges Ziehen spürbar. Die Patientin erklärte selbst, daß nach 5 Wochen „Ganz-Erfolg" und weiteren 20 Wochen „Teil-Erfolg" ziemlich plötzlich die Calcamin-Dosis auf 30-35 Tropfen wöchentlich erhöht werden mußte, welche Dosis auch bis jetzt noch genügt.

Zu Krämpfen kam es nicht.

Calcium-Spritzen wurden nach der zweiten Implantation keine mehr nötig und das Wohlbefinden und ungehinderte von irgendwelchen Störungen Schaffen-können dauert fort.

Blutcalciumspiegel: 9. 12. 48: 8,9 mg%. P: 5.5.

Nachtrag bei der Korrektur: Nach Abfassung der Arbeit ist bei der Patientin noch *eine dritte E. K.-Adenom-Implantation* vorgenommen worden. Dieselbe hat *wieder* einen guten Erfolg gezeigt und zu einem vorübergehenden Verschwinden tetanischer Symptome (ohne Ca, A. T. 10-Medikation) geführt.

Epikrise und Zusammenfassung:

Bei der von uns beobachteten Patientin handelte es sich um eine typisch chronische, postoperative Tetanie. Sie hatte vor der ersten E. K.-Adenom-Implantation während $2^1/_2$ Jahren Sym-

ptome einer mittelschweren Tetanie von fast gleichmäßiger Intensität. Nur bei besondern Anlässen (vermehrte Fleischnahrung, psychische Insulte, Frühjahrs-Exazerbation) wurden die Symptome etwas stärker. Die Patientin konnte mit relativ kleinen regelmäßigen A. T. 10 bzw. Calcamindosen und zeitweise Calcium-Injektionen in annähernd beschwerdefreiem und praktisch anfallsfreiem Zustand gehalten werden. Der Fall schien daher besonders geeignet für eine Implantation, da nicht anzunehmen war, daß nach $2^1/_2$ Jahren zurückgebliebene oder mangelhaft funktionierende E. K. noch hypertrophieren und den ganzen Hormonbedarf decken würden.

Die erste E. K.-Adenom-Implantation hat insofern einen guten Erfolg gezeigt, als die Patientin während ungefähr einem Vierteljahre ohne irgendwelche antitetanische Medikamente anfalls- und beschwerdefrei gehalten werden konnte. Nach Abklingen des Implantationseffektes traten wieder dieselben Beschwerden auf, wie sie vorher bestanden hatten. Die Patientin benötigte wieder annähernd dieselben Mengen antitetanischer Mittel wie vorher.

3 Jahre nach der ersten Implantation wurde erneut eine E. K.-Adenom-Implantation ausgeführt. Auch diesmal war der Effekt wieder ein günstiger, aber ebenfalls wieder ein nur vorübergehender. Auch jetzt war die Patientin 5 Wochen nach der Implantation wieder ohne irgendwelche antitetanischen Medikamente beschwerdefrei und es traten erst im Laufe von etwa 20 Wochen wieder Symptome in der frühern Intensität auf. Calciuminjektionen wurden nicht mehr notwendig.

Nach beiden Implantationen war keine nennenswerte Erhöhung des Kalkspiegels im Blut zu beobachten, andererseits fiel derselbe aber auch trotz Aussetzen der Kalk- und A. T. 10-Behandlung zunächst nicht weiter ab.

Das klinische Experiment bestätigt erneut die Erfahrung, daß Homoio-Transplantationen wohl einheilen, in der Regel aber nur für kurze Zeit einen funktionellen Effekt haben und schließlich der Resorption bzw. Vernarbung verfallen.

Trotzdem wäre es von großem theoretischem Interesse, wenn festgestellt werden könnte, ob der Grad des Effektes evtl. von der besondern histologischen Struktur des implantierten E. K.-Adenoms abhängt.

Bei der ersten Implantation bestand das Adenom besonders aus „wasserhellen" Zellen, bei der zweiten Implantation hauptsächlich aus neutrophilen Zellen. Bei der ersten Implantation dauerte der „Volleffekt" ca. 13 Wochen, bei der zweiten ca. 5 Wochen.

Über die Formen und Funktionen der E. K.-Zellen haben viele Autoren ganz verschieden berichtet. Die E. K. beim Embryo bestehen ausschließlich aus Hautzellen und noch beim Kind findet sich dieser einheitliche Zelltypus lange Zeit vor. Nach *Harvier* sollen bereits beim Säugling, nach *Erdheim* u. a. erst vom 10. Lebensjahre an oxyphile Zellen in wachsender Menge nachzuweisen sein.

Nach *Pepere* stellen die *oxyphilen Zellen* die eigentlich sezernierenden Elemente der E. K. dar, während *Erdheim* u. a. in den oxyphilen Zellen nur funktionell bedeutungslose Rudimente erkennen will.

Im allgemeinen bilden wohl die *Hauptzellen* den eigentlichen Typus der Bauelemente der E. K., welcher im Embryonalleben allein vorhanden ist, später aber teils durch topographische Anordnung, teils durch verschiedene funktionelle Zustände eine weitere Differenzierung erfährt. *Petersen* beschreibt nach dem 20. Lebensjahr diffus oder herdweise vorkommende aufgequollene oxyphile Zellen mit degenerativem Charakter, die wohl als pathologische zu betrachten sind. Es scheint am wahrscheinlichsten, daß die verschiedenen Zellformen als Ausdruck von verschiedenen Funktionsstadien aufzufassen sind. *Das Hormon wird wahrscheinlich von den Hauptzellen gebildet.* Dafür sprechen insbesondere auch die pathologisch-anatomischen Beobachtungen: Relativ häufig kommen Hyperplasie oder Adenome der E. K. vor, die aus Hauptzellen bestehen, und in solchen Fällen ist auch eine vermehrte Hormonbildung, mit allen ihren pathologischen Folgen, vorhanden. Nach *Wernly* und *Chamsi* sind die „wasserhellen" Zellen (cellules claires) wahrscheinlich *die aktivsten Teile* der Hauptzellen-Gruppen.

Sollten weitere Beobachtungen ergeben, daß tatsächlich verschiedene Adenom-Formen einen verschiedenen Effekt haben, so mußte *vor* der Implantation das E. K.-Adenom jeweilen mikroskopisch untersucht werden.

Über die E. K.-Transplantation von *Recklinghausen'scher* Krankheit herstammend bei *parathyreopriver Tetanie* haben wir *in der Literatur eine einzige Angabe gefunden,* dabei hat es sich aber *bei dem Transplantat nicht um ein Adenom, sondern um ein normales E. K. gehandelt.*

Peycelon (1946) hat bei einer chronischen postoperativen Tetanie *ein E. K.* aus einem an *Recklinghausen'scher* Krankheit leidenden Patienten implantiert. Zwei Tage nach der Implantation traten die tetanischen Anfälle deutlich zurück. *Das implantierte E. K. zeigte histologisch aber keine pathologische Abweichung, d. h. kein Adenom,* keine Hyperplasie. Trotz des normalen Befundes des implantierten E. K. von diesem Spender mit *Recklinghausen'scher* Krankheit nimmt *Peycelon* an, daß ein normales E. K. von Patienten mit *Recklinghausen'scher* Krankheit eine bessere Wirkung als dasselbe von einem gesunden Menschen entfalten soll. Die Dauer der Beobachtung dieses Falles hat aber nur 3 Wochen betragen (!).

Dagegen hat *Montant* wirkliches E. K.-Adenom-Gewebe transplantiert. Er hat die Transplantation aber auf *einen Patienten mit chronischer idiopathischer Tetanie* ausgeführt. In der von *Martin* und *Bourdillon* publizierten Arbeit, in welcher über diesen Fall berichtet wird, wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß *Zweifel über die Ursache der Tetanie* des Patienten bestanden haben, und daß der Transplantations-Effekt wahrscheinlich ein völlig negativer war, weil es sich um eine *unklare* Ätiologie der Tetanie gehandelt hatte. In dem betreffenden Falle bestanden zwar die typische Hypocalcämie und Hyperphosphatämie. Aber die Injektionsbehandlung mit Parathormon hatte auf die Blutveränderung keinen oder ganz minimalen Einfluß und gar keinen Einfluß auf den tetanischen Zustand.

Diese Beobachtung kann also keinen Aufschluß darüber geben, ob nicht doch bei der *parathyreopriven Tetanie die Transplantation von E. K.-Adenom-Gewebe* doch zum mindesten einen vorübergehend günstigen Einfluß haben kann.

Die vorgehende von uns beschriebene Beobachtung hat den Beweis dafür erbracht.

Abderhalden: Lehrbuch der Physiologie 50, 1948. Lehrbuch d. physiol. Chemie 426, 1948.
Anselmino: Klin. Wschr. 13, 44, 45, 1934.
Baker: Anat. Rec. 83, 47, 1942.
Biedl: Innere Sekretion, Uran und Schwarzenberg 1916.
Blum: Neue Dtsch. Chir. B. 39, 1913.
Borst: M. m. Wschr. Nr. 36, 1910. Dtsch. Z. f. Chir. Bd. 99, 54, 1909.
Böse: M. m. Wschr. 689, 1909. W. m. Wschr. Nr. 38, 1909.
Brown: Ann. of Surgery 219, 689, 1911.
Carraro: Dtsch. Z. f. Chir. B. 97, 201, 1909. Frankf. Z. f. Path. B. 3, H. 2, 1909.
Camus: Comt. rend. de la Soc. de biol. II. 754, 1905.
Capelle: Dtsch. m. Wschr. 4125, 1911. Beitr. klin. Chir. H. 1. 72, 1911.
Chamsi: Helv. Med. Act. 1946, Supplementum XIX (ad Vol. 13 „1946" Fasc. 6).
Christ: Arch. exp. Path. 146, 361, 1929.
Collip: J. of biol. Chem. 43, 400, 1925. Medicine 5, 22, 1926.
Cristiani: M. m. Wschr. Nr. 48, 1906. Semaine méd. 81, 1904.
Danielsen: v. Bruns' Beitr. Bd. 66, 85, 1910. Med. Klin. Nr. 19 u. 20, 1910.
Demole: Arch. exp. Path. 146, 361, 1929.
Doubler, H. Frank: Schw. med. Wschr. II. 1922.
v. Eiselsberg: W. klin. Wschr. 5, 6, 1892. Arch. klin. Chir. 49, 1895. Arch. klin. Chir. Bd. 106, 1919. Die Krankheiten der Schilddrüse, Stuttgart, Ferdinand, Enke 1901.
Elmer u. *Schleps:* Klin. Wschr. 1929.
Enderlen: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 474, 1898. M. m. Wschr. Nr. 36, 1910. Dtsch. m. Wschr. Nr. 49, 1911. Med. Klin. Berlin Nr. 48, 27, 1921.
Erdheim: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 16, 632, 1906. Beitr. path. Anat. 33, 158, 1903.
Fünfgeld: Die tetanischen Erkrankungen der Erwachsenen 1943, Leipzig. Schw. med. Wschr. 550, 1945.
Galkin: zit. n. Kubànyi.
Grasmann: Der Chir. 222, 1934. M. m. Wschr. 668, 1934.
Guleke: Neue Dtsch. Chir. B. 39, 1913.
György: Erg. d. Inn. Med. Bd. 36, 1929.
Haltsted: Amer. J. of med. Sci. H. 1, 134, 1907. J. of exp. Med. 109, 1908, und 15, 1912.
Harvier: Comptes rendus de la société de biologie 66, 837, 1909.
Hertz: Endocrinol. 18, 350, 1934.
Holtz: Klin. Wschr. 1929, 1936. Med. Klin. Nr. 20, 1936. Dtsch. med. Wschr. Nr. 20, 1934. Dtsch. Z. Chir. Bd. 242, 1934. Klin. Wschr. 13, 104, 1934. 57. Tagg. d. dtsch. Ges. f. Chir. Berlin 1933.
Houssay: C. R. Soc. Biol. 114, 729, 1933.
Iselin: Dtsch. Z. f. Chir. 93, 494, 1908.
Joannovicy: W. klin. Wschr. Nr. 20, 1911.
Jung: Presse méd. 898, 1938.
Kocher: Arch. klin. Chir. Bd. 29, 254, 1883. Korr. Bl. f. Schw. Aerzte Nr. 19, 1909.
Köhler: Arch. f. klin. Chir. B. 94, 186, 1911.
Krabbel: v. Bruns' Beitr. B. 72, 505, 1911.
Krecke: M. m. Wschr. 15, 1909; 2450, 1911; 668, 1934.

Kubànyi: Transplantation v. Menschen a. Menschen aus d. Lebenden und aus der Leiche, Bern 1948.
Landois: Die E. K.-Ergeb. d. Chir. u. Orthop. B. I, 1910. Med. Klin. Nr. 19 u. 20, 1910.
Lebsche: zit. n. Grasmann.
Leischner: Arch. f. klin. Chir. B. 84, 208, 1907.
Leriche: Presse méd. 898, 1938.
Lexer: Die freien Transplantationen 1919.
Lorenz: M. m. Wschr. 689, 1909. W. m. Wschr. Nr. 38, 1909.
Mac Cance: J. Physiol. 101, 44, 1942.
Mac Callum: J. exp. med. 11, 118, 1901. Verh. dtsch. path. Ges. 15 Tagg. 226, 1912.
Martin und *Bourdillon:* Rev. med. Suisse rom. 1166, 1940.
Merke: Helv. Chir. Act. 4/5, 1945. Helv. Med. Act .233, 1934. Dtsch. Z. f. Chir. 1/4 Heft, 63, 1928. Chir. 667, 1932. Schw. med. Wschr. 649, 1945.
Minkienwitsch: Diss. Basel 1908.
Montant: Helv. Chir. Act. 498, 1946.
Müller: Arch. f. klin. Chir. B. 199, H. 31, 1941.
Nicolaysen: Zbl. f. d. ges. Chir. u. ihre Grenzgeb. Bd. 3, 827, 1913.
Oppel: Vorträge u. Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen H. 10, 1910. Leipzig.
Payer: Arch. klin. Chir. B. 106, 16, 1915.
Pepere: Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 14, 1908.
Petersen: Virch. Arch. f. Path. 174, 413, 1903.
Petroporlos: Arch. f. klin. Chir. B. 199, H. 31. 1941.
Peycelon: Lyon Chir. 690, 1946.
Poggio: Riv. Critic. di. clin. med. 14, 769, 1913.
Pool: Ann. of Surgery Okt. 1907.
Quarelli: Giorn. della R. Acc. di med. di Torino 19, Ser. 4. 1913.
Reverdin: Rev. méd. de la Suisse rom. 1882. Genf. Rev. méd. Suisse Nr. 4—6, 1883.
Rieder: M. m. Wschr. 303, 1937.
Roby: Amer. J. Physiol. 129, 766, 1940.
Rounné: Genève, Libraire de l'Univers. 1905.
Scheicher: zit. n. Grasmann.
Schiff: Rev. méd. de la Suisse rom. 1884, Nr. 2 u. 8. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 18, 1884.
Schöne: Die heteropl. u. homopl. Transplantation, Berlin, 1912.
Sjöström: Der Chir. 54, 1932.
Smith: Lancet 650, 1940. J. amer. med. Ass. 88, 158, 1927.
Stern: Dtsch. m. Wschr. 1292, 1928.
Truffert: Academie de Chir. 324, 1948.
Walbaum: Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. B. 12, 1903.
Wernly: Helv. Med. Act. 1946.
Windonson: J. Physiol. 101, 44, 1942.
Wilmoth: Presse méd. II. 1650, 1931.
Woskressensky: Rjasanskymed. Z. 1, 9, 1926.

Curriculum vitae

Am 15. November 1919 wurde ich als zweiter Sohn des Herrn Dr. med. Wu-Chang Feng im Kreise Juejav, Provinz Chekiang, China geboren. Die Primarschule besuchte ich in Juejav. 1938 Maturität in Shanghai. Im gleichen Jahre Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Staatlichen Tung-Chi Universität, Shanghai, wo ich 1943 das Staatsexamen bestand. Anschließend war ich als Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung der Tung-Chi Universitätsklinik (Paulun Hospital) tätig. Anfangs April 1947 gab ich diese Stellung wegen meiner weiteren Ausbildung in der Schweiz auf. Seit Mai 1947 bin ich als Volontärassistent unter Herrn Prof. Dr. med. F. Merke auf der Chirurgischen Abteilung des St. Claraspitals Basel tätig.